

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

Spital Zollikerberg
Frauenklinik
Chefarzt: Dr. med. E. Vlajkovic

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Kunz

**Zervixkarzinom-Screening:
Untersuchung zur Korrelation von Zytologie und Histologie an 173 Konisaten
unter Berücksichtigung der Infektion mit humanpathogenen Papillomaviren**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Corinna Daniela Kunz
von Zürich ZH

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink
Zürich 2011

INHALTSVERZEICHNIS

I	ZUSAMMENFASSUNG	7
II	EINLEITUNG	10
III	FRAGESTELLUNG	11
IV	LITERATURÜBERSICHT	12
1.	Epidemiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen	12
2.	Das normale Epithel der Cervix uteri/Portio vaginalis cervicis uteri	13
2.1.	Histologie des Plattenepithels	13
2.2.	Zytologie des Plattenepithels	14
2.3.	Das endozervikale Drüsenepithel	15
3.	Formen der Gewebereaktion auf eine Schädigung des Portioepithels (371, 496)	16
4.	Histopathologie des Portioepithels	19
5.	HPV-assoziierte Zytologie des Portioepithels	20
6.	Die Technik der Entnahme zytologischer Abstriche von der Zervix	21
7.	Konventionelle (CS) vs. Dünnschichtzytologie (LBC)	23
8.	Der Entscheid zur Dünnschichtzytologie	27
9.	Schemata zur Klassifikation zytologischer Befunde der Portio	27
9.1.	Unterschiede zwischen TBS1988 und TBS2001	36
9.2.	Unterschiede zwischen TBS2001 und MünchenII	37
9.3.	Die klinische Bedeutung zytologischer Befunde nach MünchenII-Klassifikation	39
9.4.	Klinische Bedeutung zytologischer Befunde nach TBS2001	39
10.	Die Validierung der Zervixzytologie	40
11.	Das Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms	42
12.	Richtlinien zum praktischen Vorgehen bei abnormer Zervixzytologie	54
13.	Zur Verlaufskontrolle abnormer zytologischer Befunde	56
14.	Der Stellenwert der wiederholten Zytologie vor der Konisation	57
15.	Die Kolposkopie	59
16.	Indikationen zur Konisation	61
17.	Techniken der Konisation	63
17.1.	Gynäkologische Komplikationen der Konisation	66
17.2.	Geburtshilfliche Risiken der Konisation	67
18.	Die Epidemiologie der HPV-Infektion	69
19.	Das onkogene Potential einzelner HPV-Typen	71
20.	Unterschiede in der HPV-Prävalenz bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen	72
21.	Zur Assoziation der HPV-Infektion mit anderen STD	73
22.	Der Einfluss der ethnologischen Abstammung auf die Prävalenz der HPV-Infektion	73

23.	Die Struktur und die Taxonomie der Papillomaviren	74
24.	Der Lebenszyklus und die Onkogenese der Papillomaviren	75
25.	Der natürliche Verlauf der zervikalen HPV-Infektion	80
25.1.	Das onkogene Potential von HR HPV 16 und HR HPV 18	86
25.2.	Die onkogene Bedeutung der Viruslast	87
25.3.	Die onkogene Bedeutung der Infektion mit mehreren HPV-Typen	88
25.4.	Die Abhängigkeit der HPV-Prävalenz vom Alter der Frau	89
26.	Risikofaktoren für HPV-Infektionen	90
26.1.	Der männliche Sexualpartner als Risikofaktor für die HPV-Infektion	90
26.2.	Die Parität als Risikofaktor für die HPV-Infektion	91
26.3.	Orale Kontrazeptiva als Risikofaktor für die HPV-Infektion	92
26.4.	Nikotinkonsum als Risikofaktor für die HPV-Infektion	92
27.	Die HPV-Infektion als Risikofaktor für das zervikales Adenokarzinom	92
28.	Methoden zum Nachweis von zervikalen HPV-Infektionen	93
29.	Der klinische Stellenwert des HC2-Tests	99
30.	Sensitivität und Spezifität von HPV-Test und Zytologie im Vergleich	100
31.	Die Prävalenz positiver HR HPV-Tests bei normalen Zytologiebefunden	101
32.	Der falsch-negative HR HPV-Test (HR HC2-Test)	101
33.	Indikationen für den HPV-Test in der täglichen Praxis	102
34.	Der therapeutische Erfolg der konservativen Therapie von CIN	107
35.	Prädiktoren für residuelle oder rezidivierende CIN	109
35.1.	Die Prävalenz von HPV am Konisat oder Hysterektomiepräparat als Prädiktor für residuelle / rezidivierende CIN	109
35.2.	Die HPV-Risikogruppen als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN	110
35.3.	Die Viruslast als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN	110
35.4.	Die prä- und postoperative Zytologie als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN	110
35.5.	Die Histologie und das Volumen der Konisate als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN	111
35.6.	Der histologische Status des Resektionsrandes als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN	111
35.7.	Der histologische Befall endozervikaler Drüsen und/oder mehrerer Quadranten als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN	112
35.8.	Residuelle Läsionen am Hysterektomiepräparat nach Konisation	113
35.9.	Indikatoren für residuelle/rezidivierende CIN nach Konisation	114
36.	Zur Behandlung subklinischer HPV-Infektionen	115
37.	Empfehlungen für die Nachkontrolle nach Konisation wegen CIN2/3	115
38.	Das Langzeitrisiko für CIN nach Konisation	117
39.	Die Bedeutung der vaginalen Zytologie nach Hysterektomie wegen CIN	119

V	EIGENE PATIENTINNEN UND METHODIK	120
----------	---	------------

VI	RESULTATE	123
1.	Anzahl konisierter Patientinnen	123
2.	Angewandte operative Techniken der Konisation	123
3.	Altersstruktur der 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen	124
4.	Geburtshilfliche Anamnese von 162 konisierten Patientinnen	128
5.	Diagnostik vor der Konisation bei 162 Patientinnen	128
6.	Definition von iPap und rPap	129
7.	Zeitintervall zwischen iPap und rPap	129
8.	Zytologische Befunde bei 162 Patientinnen als Indikation zur Konisation (iPap) und bei Konisation (rPap)	129
9.	Zytologische Befunde (TBS2001) zum Zeitpunkt der Konisation (rPap) bei 162 Patientinnen (nach Altersgruppen geordnet)	131
10.	Korrelation von iPap und rPap	131
11.	Diskrepanz zwischen zytologischem Befund und histologischer Diagnose	133
11.1.	Unterbewertete und überbewertete zytologische Befunde	133
12.	Histologische Diagnosen kolposkopisch gesteuerter Biopsien	135
13.	Histologische Diagnosen von 162 Konisaten	136
13.1.	Histologische Diagnosen der Konisate in einzelnen Altersgruppen	136
14.	Korrelation von iPap und Histologie der kolposkopisch gesteuerten Biopsie	137
14.1.	Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	137
14.2.	Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	138
14.3.	Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	138
15.	Korrelation von rPap und Histologie der Biopsie	138
15.1.	Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	138
15.2.	Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	139
15.3.	Korrelation von rPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie	139
15.4.	Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Befunden der i- und r-Zytologie und den Befunden der Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien	140
16.	Korrelation von iPap und Histologie des Konisates	141
16.1.	Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates	141
16.2.	Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates	141
16.3.	Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie des Konisates	142
17.	Korrelation von rPap und Histologie des Konisates	142
17.1.	Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates	142
17.2.	Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates	142
17.3.	Korrelation von von rPap (TBS2001 Nomenklatur) und Histologie des Konisates	143
17.4.	Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Befunden der i- und r-Zytologie und den Befunden der Histologie der Konisate	143
18.	Histologische Diagnosen von kolposkopisch gesteuerten Biopsien und Konisaten bei rezidivierend iPapIII, IIID und iPapIV	144
19.	Korrelation von den Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien und den Histologien der Konisate	147

20.	Höhe des Konus	148
21.	Histologischer Status des Resektionsrandes von 162 Konisaten	148
22.	Korrelation zwischen dem histologischen Status des Resektionsrandes und der Histologie von 162 Konisaten	149
23.	Komplikationen bei 162 Konisationen	149
23.1.	Gynäkologische Komplikationen	149
23.2.	Schwangerschaften und geburtshilfliche Komplikationen	150
24.	Anzahl präoperativer HPV-Tests in den einzelnen Altersgruppen	153
25.	Anzahl der im iPap und im rPap nachgewiesenen HPV-Genotypen bei 162 Patientinnen	154
26.	Häufigkeit einzelner im iPap und rPap nachweisbarer HR HPV- und LR HPV-Typen	154
27.	Assoziation von HPV-Typen mit zytologischen Befunden	155
28.	Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund	156
28.1.	Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des iPap (TBS2001)	156
28.2.	Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des rPap (TBS2001)	157
29.	Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund	157
29.1.	Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap (TBS2001)	157
29.2.	Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des rPap (TBS2001)	158
29.3.	Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap und rPap im Vergleich	158
30.	Korrelation zwischen positiver Zytologie (rPap) und HR HPV-Positivität in einzelnen Altersgruppen	158
31.	Korrelation zwischen Anzahl LR HPV- und HR HPV-Typen im iPap und rPap und Histologie des Konisates	159
32.	Positive HR HPV-Typisierungen am rPap in Bezug auf die Histologie der Konisate und die Altersgruppen der Patientinnen	161
33.	Validierung des HPV-Tests und des HR HPV-Tests im iPap und rPap in Bezug auf den histologischen Nachweis von CIN2+	161
34.	Korrelation zwischen dem HPV-Nachweis mittels p16INK4a-Immunreaktion und HR HPV-ISH und der Histologie des Konisates	163
35.	Resultate der zytologisch unklaren und abnormen Befunde (rPap) und des HPV-Status im Vergleich mit dem histomorphologischen Status des Resektionsrandes	164
36.	Nachkontrolle bei 162 konisierten Patientinnen	165
37.	Zeitintervall zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle bei 162 konisierten Patientinnen	165
38.	Korrelation zwischen Histologie des Konisates, histologischem Status des Resektionsrandes und zytologischem Befund in der ersten postoperativen Kontrolle	165
39.	Bedeutung der Histologie des Konisat-Resektionsrandes und des HPV-Status für das zytologische Resultat in der Nachkontrolle	166

40.	HPV-Test in der Nachkontrolle nach Konisation	167
41.	Primäre und sekundäre Reoperationen bei 23 konisierten Patientinnen	167
VII	DISKUSSION	171
1.	Altersstruktur von 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen	171
2.	Präoperative Untersuchungen	171
2.1.	Zytologie	171
2.1.1	Validierung zytologischer Befunde	171
2.1.2	Stellenwert der wiederholten Zytologie vor Konisation (rPap)	174
2.2.	HPV-Diagnostik	175
2.2.1	HPV-Prävalenz in einzelnen Altersgruppen	175
2.2.2	Nachweis einzelner HPV-Genotypen am zytologischen Präparat	175
2.2.3	Nachweis multipler HPV-Genotypen am zytologischen Präparat	176
2.2.4	Beziehung zwischen HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund	176
2.2.5	Beziehung zwischen HPV-Genotyp und zytologischem Befund	177
2.2.6	Beziehung zwischen HR HPV 16/18 und zytologischem Befund	178
2.2.7	Der diagnostische Stellenwert des HPV-Tests	178
2.3.	Kolposkopie und Biopsie	180
3.	Konisation	181
3.1.	Indikationen zur Konisation	181
3.2.	Techniken der Konisation	182
4.	Konisate	182
4.1.	Histologie der Konisate in den einzelnen Altersgruppen	182
4.2.	Beziehung von HR HPV-Positivität im rPap und Histologie in den einzelnen Altersgruppen	183
4.3.	Validierung des HPV-Tests in Bezug auf CIN2+	183
4.4.	Beziehung zwischen Nachweis multipler HPV-Typen und Histologie des Konisates	184
4.5.	p16INK4a-Immunreaktion und In-situ-Hybridisierungen am Konisat	184
5.	Histomorphologischer Status des Resektionsrandes des Konisates	185
5.1.	Histomorphologischer Status des Resektionsrandes als Prädiktor für Persistenz bzw. Eradikation von CIN2+	185
5.2.	Histomorphologischer Status des Resektionsrandes als Prädiktor für Persistenz bzw. Eradikation der HPV-Infektion	186
5.3.	Persistenz der HPV-Infektion bei HR HPV-positiven Zytologien und R1-Resektion des Konisates	187
5.4.	Einfluss der Histologie des Konisates und des Status des Resektionsrandes auf den zytologischen Befund in der Nachkontrolle	187
5.5.	Einfluss des Resektionsrandes des Konisates und des HPV-Status auf den zytologischen Befund in der Nachkontrolle	187
6.	Komplikationen der Konisation	188
6.1.	Gynäkologische Komplikationen	188

6.2.	Geburtshilfliche Anamnese, Schwangerschaften und geburtshilfliche Komplikationen nach Konisation	188
7.	Primäre und sekundäre Reoperationen nach Konisation und Analyse der Indikationen zur Reoperation	189
8.	Therapeutischer Erfolg der Konisation	190
9.	Zeitintervall zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle bei 162 Patientinnen	191
10.	Empfehlungen zur Nachkontrolle bei Status nach Konisation	192
VIII	SCHLUSSFOLGERUNGEN	194
IX	LITERATURVERZEICHNIS	201
X	VERDANKUNG	233
XI	LEBENS LAUF	234

I ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Im Zeitraum vom 01.11.2005 bis 31.05.2010 wurden am Spital Zollikerberg 173 Patientinnen aufgrund von zytologischen Befunden und histologischen Diagnosen kolposkopisch gesteuerter Portiobiopsien konisiert. In die Nachkontrolle, die am 31.10.2010 abgeschlossen wurde, konnten 162 Patientinnen eingeschlossen werden. Das Ziel dieser prospektiven Untersuchung war, Antworten zu finden auf Fragen zu den Indikationen, den Komplikationen und der therapeutischen Effizienz der Konisation im Rahmen der sekundären Prävention des invasiven Zervixkarzinoms.

Methodik

Die Daten der 162 in der Nachkontrolle erfassten Patientinnen wurden prospektiv erfasst. Während der Laufzeit der Untersuchung waren in zytologischen Laboratorien drei Klassifikationsschemata gebräuchlich, nämlich München II, CIN (Richart) und The Bethesdasystem 2001 (TBS2001). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit eingangs auf diese Klassifikationsschemata eingegangen und deren Unterschiede dargestellt. Wegen unzuverlässiger Datenlage konnte nicht unterschieden werden zwischen konventioneller Zytologie und Dünnschichtzytologie (LBC). Gewertet wurden die Zytologiebefunde, welche die Indikation zur Konisation ergaben (initial Pap, iPap) und die Befunde eines bei der Konisation entnommenen zytologischen Abstriches (repeat Pap, rPap). Für die Zytologien der aus dem Spital Zollikerberg rekrutierten Patientinnen erfolgte die Klassifikation von 01.11.2005 bis 31.12.2007 nach MünchenII und von 01.01.2008 bis 31.05.2010 nach TBS2001. Die Entnahme des rPap wurde für den Zeitraum von 01.05.2006 bis 31.12.2009 in das Studienprotokoll eingefügt. Die Identifikation der Infektion des Zervixepithels mit humanpathogenen Papillomaviren (HPV) als ätiologischen Co-Faktor einer zervikalen Epitheldysplasie durch den Nobelpreisträger Zur Hausen (585) war Anlass, die HPV-Infektion und deren Nachweis mit HC2-Gruppentest und Genotypisierung in die Datenerhebung einzubeziehen. Die Konisation erfolgte technisch als Messerkonisation mit offener Wundbehandlung oder modifizierter Sturmdorfnahrt und mit LEEP/LLETZ. Bei der histologischen Beurteilung der Konisate wurde besonderes Augenmerk auf den histomorphologischen Status des Resektionsrandes gelegt. Von den Komplikationen der Konisation waren vor allem die geburtshilflichen Komplikationen von Interesse. Die Nachkontrolle der Patientinnen erfolgte teils intern, teils extern bei privat tätigen Gynäkologinnen und Gynäkologen.

Resultate

- Das zytologische Resultat iPapIIID+ detektiert 70.4% und das zytologische Resultat iHSIL 81.8% der bioptisch nachgewiesenen CIN2+.
- Unabhängig vom gewählten zytologischen Klassifikationsschema sagt der zytologische Befund – unter der Bedingung eines Cutoff PapIIID+, CIN2+ und HSIL – 91.5-98.4% der histologischen Diagnosen von Konisaten korrekt voraus. Diesbezüglich erwies sich die TBS2001-Nomenklatur der MünchenII-Nomenklatur als überlegen. Nur 1.6% der HSIL-Zytologien überschätzten die histologische Diagnose der Konisate.

- Die kolposkopisch gesteuerte Biopsie mit der histologischen Diagnose CIN2+ erfasste 83.3% der CIN2+-Histologien der Konisate. Dies erklärt sich mit der methodeimmanenten Problematik der Kolposkopie.
- Die Klassifikation zytologischer Befunde nach der TBS2001-Nomenklatur erlaubt, praktische Konsequenzen aus dem zytologischen Befund abzuleiten.
- Der HPV-Test erreichte in Bezug auf den histologischen Nachweis von CIN2+ eine Sensitivität von 89.4% und einen PPV von 86.6% bei einer Rate falsch-negativer Tests von 1.1%. Auffällig war, dass im iPap überwiegend 1 (68.2%) oder 2 (25%) und nur selten 3 oder ≥ 4 (2.3%) HR HPV-Typen nachweisbar waren. Weiter fiel auf, dass in 65.6% der iHSIL-Zytologien HR HPV 16 oder 18, aber in keinem Präpatrat HR HPV 16 und 18 nachweisbar waren. Von den iLSIL-Zytologien wurden 22.7% positiv auf HR HPV getestet.
- Bei Fehlen eines kolposkopischen Portiobefundes oder Verzicht auf die Kolposkopie und damit bei Fehlen einer bioptischen Histologie führten die zytologischen Befunde rezidivierend PapIII bei 73%, rezidivierend PapIIID bei 84% und einmalig PapIV bei 98% der Konisate zur histologischen Diagnose CIN2+. Bei 11.2% dieser zytologischen Befunde liess sich keine oder nur eine leichte Dysplasie nachweisen.
- Die bei der Konisation wiederholte Zytologie (rPap) übte nur bei einer Patientin einen Einfluss auf das praktische Vorgehen aus.
- 88.6% der Konisate zeigten histologisch einen CIN-freien Resektionsrand (R0), und bei 11.4% war der Resektionsrand von CIN betroffen (R1). Von den präoperativen Zervixzytologien (rPap) waren 81.5% HR HPV-positiv. 13.1% der zugehörigen Konisate zeigten eine R1-Resektion, d.h. bei diesen Patientinnen persistierte die HR HPV-Infektion nach erfolgter Konisation.
- Die Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnaht ist eine schonende Technik und im Vergleich zu anderen Konisationsmethoden (offene Wundbehandlung, LEEP) nicht häufiger mit gynäkologischen und geburtshilflichen Komplikationen belastet.
- Von den 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen wurden 20 im Anschluss an die Konisation primär reoperiert, davon 2 rekonisiert und 18 hysterektomiert. Bei 3 Patientinnen waren während der Nachkontrollzeit sekundäre Reoperationen erforderlich, davon 2 Hysterektomien und 1 Rekonisation. Bei der ersten Nachkontrolle zeigten 95.5% der Patientinnen mit R0-resezierter CIN2+ und auch 93.8% der Patientinnen mit R1-resezierter CIN2+ einen unauffälligen zytologischen Befund.

Schlussfolgerungen

Die Kombination von Dünnschichtzytologie (LBC) und HR HPV-Test ist ein geeignetes und bei Verlängerung der empfohlenen Kontrollintervalle auch kosteneffizientes Verfahren, um zervikale Präkanzerosen rechtzeitig zu erfassen. Mit der TBS2001-Nomenklatur mit der dichotomen Teilung von SIL in LSIL und HSIL und der Abgrenzung nicht eindeutig zuzuordnender Abstrichresultate (ASC-US, ASC-H, AG-NOS) steht ein zytologisches Klassifikationssystem zur Verfügung, welches geeignet ist, praktische Konsequenzen abzuleiten. Die heute noch grossmehrheitlich als obligat betrachtete Kol-

poskopie mit kolposkopisch gesteuerter Biopsie wird möglicherweise in Zukunft durch die HPV-Diagnostik ersetzt. Auf die Entnahme einer Zytologie bei der Konisation (rPap) kann verzichtet werden. Die Konisation hat sich - unabhängig von der gewählten Technik, Messerkonisation mit oder ohne modifizierte Sturmdorfnaht oder LEEP/LLETZ – zur operativen Therapie von CIN2+ bewährt und zeichnet sich durch eine geringe Rate an gynäkologischen und auch geburtshilflichen Komplikationen aus. Die Nachkontrolle konisierter Patientinnen muss gesichert sein. Dabei stellen Patientinnen, die einen positiven HR HPV-Test aufweisen - und zwar sowohl Patientinnen mit R1-reseziertem, als auch Patientinnen mit R0-reseziertem Konisat - eine Risikogruppe dar, weil der positive HR HPV-Test auf eine persistierende HPV-Infektion hinweist und diese ein Risiko für residuelle/rezidivierende CIN darstellt. Die enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und zytologisch-histologischem Labor ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche sekundäre Prävention zervikaler Neoplasien.

II EINLEITUNG

1943 berichteten Papanicolaou und Traut (395) über die Möglichkeit, zervikale Karzinome mit Hilfe der Zytologie zu diagnostizieren. 1963 veröffentlichte Papanicolaou (394) seinen Atlas zur Exfoliativzytologie und legte damit den Grundstein zur Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung mit dem zytologischen Zervixabstrich. Zur Prävention im Sinne der Erfassung von Vorstufen des Zervixkarzinoms bietet die Portio vaginalis cervicis uteri (Portio, Zervix) günstige Voraussetzungen, weil sie der direkten optischen Beurteilung (Makroskopie, Kolposkopie) zugänglich ist, was auf andere Karzinome des inneren Genitale (Endometrium-, Ovarialkarzinom) nicht zutrifft. Die Zervixzytologie führte, obwohl belastet mit einer geringen Sensitivität, in Ländern mit strukturierten Vorsorgeprogrammen unbestritten zu einem Rückgang der Inzidenz von Zervixkarzinomen. Seit einiger Zeit aber stagniert dieser Rückgang. Neue Wege der Prävention öffneten sich als Zur Hausen (585) die chronische Infektion des Zervixepithels mit humanpathogenen Papillomaviren (HPV) als entscheidenden Co-Faktor für die Entwicklung des Zervixkarzinoms identifizierte. Dazu kam die Entwicklung molekularer diagnostischer Methoden wie Hybridisierung und Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Diese Techniken erlaubten, den HPV-Test zusätzlich zur Zytologie in der Vorsorge einzusetzen, wobei sich diese beiden Methoden einzeln oder in Kombination in Bezug auf Sensitivität, Spezifität, den positiven (PPV) und negativen (NPV) Voraussagewert messen mussten an den – als Goldstandard vorgegebenen – Histologien von kolposkopisch gesteuerten Portiobiopsien, Konisaten und Hysterektomiepräparaten. Der Vergleich von Zytologie und Histologie kann deshalb zur Qualitätskontrolle für die klinische Abstrichentnahme und die Aufarbeitung und Beurteilung der Präparate herangezogen werden. Vorgängig wird auf die Zytologie und Histologie des normalen Portioepithels und dessen HPV-bedingten Veränderungen sowie auf die zytologischen Klassifikationssysteme eingegangen. Weiter werden der natürliche Verlauf der zervikalen HPV-Infektion und die Methoden zu deren Nachweis dargestellt. Einen Schwerpunkt bildet die Therapie zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN), deren Indikationen, Komplikationen und Verlauf nach erfolgter Konisation.

III FRAGESTELLUNG

Das Ziel der Untersuchung ist, Antworten auf folgende Fragen zu finden:

1. Wie gut korrelieren die zytologischen Befunde mit den histologischen Diagnosen kolposkopisch gesteuerter Biopsien?
2. Wie gut korrelieren die zytologischen Befunde mit den histologischen Diagnosen von Konisationen?
3. Wie gut korrelieren die Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien mit den Histologien der Konisate?
4. Ist die Klassierung zytologischer Befunde nach Papanicolaou oder die deskriptive Differentialzytologie MünchenII oder Bethesda2001 (TBS2001) für die Praxis verständlicher und einfacher umzusetzen?
5. Welche praktischen Konsequenzen können aus der HPV-Diagnostik gezogen werden?
6. Ist es bei Fehlen eines kolposkopischen Portiobefundes zulässig, die Konisation allein aufgrund des zytologischen Befundes vorzunehmen, oder führt dies zu einer Übertherapie einzelner Patientinnen?
7. Welchen Stellenwert hat die wiederholte Zytologie zum Zeitpunkt der Konisation (repeat Pap, rPap) im Vergleich zur Zytologie vor der Konisation (initial Pap, iPap)?
8. Wie erklären sich Diskrepanzen zwischen dem zytologischen Befund und der histologischen Diagnose am Konisat?
9. Welche prognostische Bedeutung hat der histomorphologische Status des Resektionsrandes am Konisat?
10. Führt die Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnaht gehäuft zu Komplikationen?
11. Hat die Konisation einen negativen Einfluss auf den Verlauf nachfolgender Schwangerschaften und Geburten?
12. Ist die Konisation eine effiziente Methode zur Sanierung zervikaler Epitheldysplasien?
13. Welche Bedeutung kommt der Kontrolle der Patientin bei Status nach Konisation zu?

IV LITERATURÜBERSICHT

1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

Das Zervixkarzinom steht weltweit an zweiter (173, 174, 402, 404, 564), in Europa an dritter (67) Stelle der Häufigkeitsskala der Karzinome bei der Frau, wobei Plattenepithelkarzinome 75-90% aller Zervixkarzinome ausmachen (66). Weltweit traten im Jahr 2002 geschätzt 493'243 neue Fälle von invasivem Zervixkarzinom auf mit der Folge von 273'505 Todesfällen (174). Dies bedeutet, dass das Zervixkarzinom weltweit an zweiter Stelle der karzinombedingten Todesfälle bei der Frau steht (65). Betroffen sind überwiegend Frauen in Entwicklungsländern, wo mehr als 80% der weltweit beobachteten Zervixkarzinome auftreten (173, 403).

Die USA rechneten im Jahr 2006 mit 9710 neuen Fällen von invasivem Zervixkarzinom und mit ungefähr 3700 Todesfällen aufgrund dieser Krankheit (8). Für das Jahr 2007 schätzte die American Cancer Society (ACS) 11'150 neue Fälle von Zervixkarzinom in den USA und zusätzlich jährlich ungefähr 330'000 neue Fälle von hochgradiger epithelialer Dysplasie (CIN2/3) und 1.4 Mio. neue Fälle von Dysplasie leichten Grades (CIN1) (564). Für das Jahr 2009 schätzte die ACS die Anzahl neuer Fälle von invasivem Zervixkarzinom in den USA auf 11'270 und die Anzahl der Todesfälle aufgrund dieser Krankheit auf 4070 (98).

Für Europa (25 EU-Staaten, einschliesslich Island, Norwegen und Schweiz) wird geschätzt, dass jährlich 33'400 Frauen an invasivem Zervixkarzinom erkranken (174) und davon 15'000 sterben (240). Die Inzidenz hochgradiger Zervixdysplasien (CIN2/3) liegt bei 163'000 (114, 240, 501), und diejenige potentiell präkanzeröser Läsionen (CIN1) bei 554'000 (113, 240). Dabei zeigt sich ein Unterschied zwischen West- und Osteuropa, indem in Westeuropa jährlich etwa 13'000 Frauen an Zervixkarzinom erkranken und 6000 an dieser Krankheit sterben, während in Osteuropa mehr Frauen, nämlich jährlich etwa 31'000 erkranken und 17'000 sterben (64).

Für Deutschland berichten das Robert Koch Institut (190) und der Bund in seiner Gesundheitsberichterstattung vom Februar 2007 (ISBN 978-3-89606-176-8) über einen Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms pro 100'000 Einwohnerinnen zwischen 1990 und 2002 von 15.1 auf 13.3 (- 12% Inzidenzrate) bzw. von 4.8 auf 3.0 (- 37.5% Mortalitätsrate). Im Gegensatz dazu blieb die Inzidenz des Ovarialkarzinoms im gleichen Zeitraum mit einem Rückgang von 16.8 auf 16.5 (- 1.8%) praktisch unverändert, während bei der Mortalitätsrate ebenfalls eine Abnahme von 10.9 auf 8.9 (- 18.4%) zu verzeichnen war. Diese Zahlen verdeutlichen einerseits die Effizienz präventiver Massnahmen in den Industriestaaten beim Zervixkarzinom (403, 446) und andererseits die Tatsache, dass sich das Ovarialkarzinom zwar der Frühdiagnose entzieht, sich die therapeutischen Massnahmen aber verbessert haben. Trotz diesen – vom Robert Koch Institut mitgeteilten – positiven Daten liegt auch der Hinweis vor, dass die starke Reduktion der Zervixkarzinominzidenz in den 1970er Jahren erfolgte und die Inzidenzraten in Deutschland seit Mitte der 1980er Jahre nur noch geringfügig abgesunken sind (284).

Die Epidemiologie des zervikalen Adenokarzinoms unterscheidet sich von derjenigen des Plattenepithelkarzinoms. Es ist nachgewiesen, dass das Adenokarzinom in den letzten 20 bis 30 Jahren in verschiedenen Ländern Europas und in den USA vor allem bei jungen Frauen (<40 Jahre) an Häufigkeit

absolut zugenommen hat (66, 72, 368, 483, 543, 548). Dazu untersuchten Bray et al (66) Trends für die Inzidenzrate von zervikalen Adenokarzinomen in 13 westeuropäischen Ländern bei Frauen im Alter von <75 Jahren, gestützt auf Daten der EUROCIM (European Network of Cancer Registries, EUROCIM Version 4.0. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2001). Für die Schweiz zeigte diese Studie, dass die altersadaptierte Inzidenz an zervikalen Adenokarzinomen jährlich um rund 0.5% ansteigt. Dieser Anstieg der Inzidenz von Adenokarzinomen wird in allen 13 westeuropäischen Ländern, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass, beobachtet. Globale Schätzungen gehen davon aus, dass Adenokarzinome in westlichen Ländern bis 25% der Fälle von Zervixkarzinom ausmachen (405), andere Autoren (41) sprechen von 15-20%. Als Gründe für diesen Anstieg der Inzidenz an zervikalen Adenokarzinomen werden die geringe Detektionsrate in Screeninguntersuchungen (39, 41, 579) und die persistierende Infektion mit HPV 18 (6, 42, 460) genannt.

2. Das normale Epithel der Cervix uteri/Portio vaginalis cervicis uteri

2.1. Histologie des Plattenepithels

Das Zervixepithel ist ein mehrschichtiges, nicht verhornendes Plattenepithel, dessen Aufbau hormonellen Einflüssen unterliegt. In der reproduktiven Lebensphase einer Frau wird unter Östrogeneinfluss ein hoher Aufbau mit bis zu 50 Zelllagen erreicht, während das atrophe Epithel im Senium nur noch aus 6-10 Zelllagen besteht (496). Histologisch werden drei oder vier Schichten unterschieden (Abb.1).

Soost und Baur (496) gliedern das Epithel histologisch in drei Schichten, nämlich Stratum basale, Stratum spinosum und Stratum superficiale. Demgegenüber nimmt Nauth (371) mit Hinweis auf die Zytologie eine Schichtung in vier Zelllagen vor, nämlich Basalzellschicht, Parabasalzellschicht, Intermediärzellschicht und Superficialzellschicht. Dabei entsprechen das Stratum spinosum profundum der Parabasalzellschicht, das Stratum spinosum superficiale den tiefen Schichten der Intermediärzellschicht und die tiefen Schichten des Stratum superficiale den oberen Schichten der Intermediärzellschicht.

Die germinative Zellerneuerungszone stellen die einreihige Basalzellschicht und vor allem die tiefe Parabasalzellschicht dar (448). Die tiefen Parabasalzellen sind pluripotent und differenzieren sich normalerweise in mehrschichtiges Plattenepithel, können sich aber auch in Regenerationsepithel oder sogar in Drüsenzellen umwandeln. Haben sich diese tiefen Parabasalzellen aber zu oberflächlichen Parabasalzellen entwickelt, so differenzieren sie sich nur noch in Plattenepithelzellen (371). In den unteren Zellschichten des Plattenepithels haften die Zellen mittels Desmosomen (Haftplatten) fest aneinander. Die Desmosomen sind bei normalem Aufbau des Plattenepithels im Stratum spinosum profundum lichtmikroskopisch nicht zu erkennen. Bei Differenzierungsstörungen des Epithels aber werden die Interzellularspalten verbreitert und die Desmosomen deutlich nachweisbar, was zur Bezeichnung Stachelzellschicht (Stratum spinosum) führt. Die anschliessende Intermediärzellschicht enthält weiter gereifte Zellen, die Glykogen produzieren und dieses im Zytoplasma einlagern (371). In der nachfolgenden Superficialzellschicht wird Glykogen unter Einfluss von Östrogen in Mukopolysaccharide umgewandelt, die den Superficialzellen ein widerstandsfähiges, keratinähnliches Plasmagerüst verleihen. Während dieser transepidermalen Zellreifung werden die Desmosomen zunehmend reduziert, so dass Superficial- und Intermediärzellen abgeschilfert werden können. Im Vaginallumen lösen die physiologisch vorhandenen Döderleinbakterien das Zytoplasma desquamierter Intermediär-

zellen auf, wodurch Glykogen frei wird, das zu Milchsäure verstoffwechselt wird. Diese physiologische Zytolyse kann somit nur erfolgen, wenn das Epithel bis zur oberen Intermediärzellschicht aufgebaut ist, und die Zytolyse betrifft nur das Zytoplasma, nicht den Zellkern. Aus diesem Grund werden bei ausgeprägter Zytolyse im zytologischen Abstrich Nacktkerne gefunden. Im atrophien Abstrich, bei dem Parabasalzellen überwiegen, findet dagegen keine Zytolyse statt, weil Parabasalzellen kein Glykogen enthalten. Auch Superfizialzellen sind dadurch, dass sie im Zytoplasma anstelle von Glykogen Mukopolysaccharide enthalten, vor bakterieller Zytolyse geschützt.

Abbildung 1: Histologische Schichtung des Portioepithels in 3 Schichten nach Soost und Baur 1990 (496) und in 4 Schichten nach Nauth 2002 (371)

Portioepithel in 3 Schichten [Soost und Baur 1990 (496)]			Portioepithel in 4 Schichten [Nauth 2001 (371)]		
Stratum superficiale			Superfizialzellschicht		
			Intermediärzellschicht		
Stratum spinosum	- superficiale				
	- profundum		Parabasalzellschicht		
			Stratum germinativum	Stratum germinativum	
Stratum basale			Basalzellschicht		

2.2. Zytologie des Plattenepithels

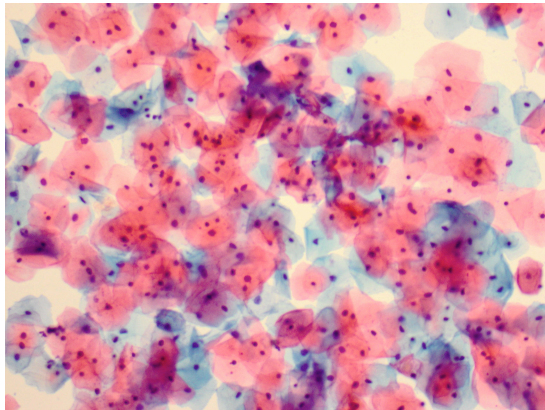
Zytologisch werden vier Zelltypen unterschieden: Basalzellen, Parabasalzellen, Intermediärzellen und Superfizialzellen (496). Diese unterschiedlichen Zellen stellen verschiedene Differenzierungsstufen des Plattenepithels dar. Die Zellen unterscheiden sich in Form und Grösse des Zytoplasmas und des Kerns, durch die Anfärbbarkeit des Zytoplasmas und durch Veränderungen des Chromatingerüsts. Als Regel gilt, dass die Grösse der Zellen von der Basalmembran in Richtung Vaginallumen zunimmt und die Grösse der Kerne gegenläufig abnimmt, wodurch eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zustande kommt. Am Übergang von der Intermediär- zur Superfizialzellschicht werden die Kerne pyknotisch. Bei regelrechten Menstruationszyklen gelangen abgeschilferte Superfizial- und Intermediärzellen zur zytologischen Untersuchung.

Zytologische Abstriche, die in der Proliferationsphase entnommen werden, unterscheiden sich von in der Sekretionsphase entnommenen aufgrund des Einflusses weiblicher Sexualhormone. Beide Sexualhormone, Östrogen und Progesteron, führen zu einer Steigerung der Mitoserate im Stratum germinativum sowie zu Zellwachstum und Zelldifferenzierung.

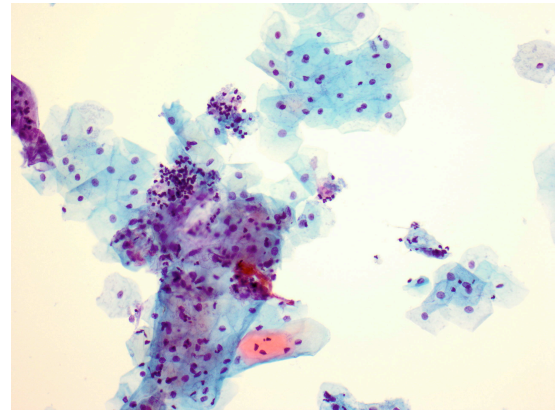
Unter Östrogenwirkung erfolgt der Epithelaufbau bis zur Superficialzellschicht. Die Zellkohäsion ist deutlich, so dass nur wenige eosinophile Zellen abschilfern, die auf dem Abstrich einzeln und flach liegen.

Unter Progesteronwirkung dagegen erfolgt die Ausreifung des Epithels nur bis zur Intermediärzellschicht. Die Zellkohäsion nimmt ab, wodurch vermehrt Zellen abgeschilfert werden. Die Abstriche sind zellreich, und die zyanophilen Zellen liegen in lockeren Gruppen mit gefaltetem Zytoplasma und eingerollten Zellrändern (Abb.2).

Abbildung 2: Der zytologische Abstrich unter Östrogen- und Progesteroneinfluss



1. Zyklushälfte – Proliferationsphase (10x)
(Östrogen)



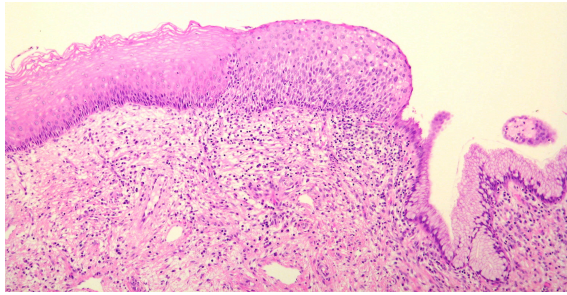
2. Zyklushälfte – Sekretionsphase (10x)
(Progesteron)

Bei reduzierter oder fehlender Sexualhormonwirkung – was zutrifft für die Postmenopause, die Kindheit, das Wochenbett, die Laktationsperiode oder bei Einnahme niedrig dosierter hormonaler oraler Kontrazeptiva – sind, entsprechend dem reduzierten Schichtaufbau, Parabasalzellen der vorherrschende Zelltyp im Abstrich. Basalzellen erscheinen im Abstrich bei starker Epithelatrophy und in der reparativen Phase von entzündlichen Prozessen, weil sich dabei durch Basalzellhyperplasie die Basalzellschicht verbreitert, wodurch Basalzellen an die Oberfläche gelangen (371).

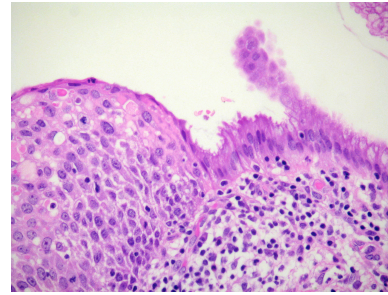
2.3. *Das endozervikale Drüsenepithel*

Mikroskopisch zeigt die Schleimhaut des Zervikalkanals (Canalis cervicis) auf der vorderen und hinteren Fläche palmblattartige Fältchen (Plicae palmatae). Die dadurch gebildeten Krypten werden auch als Zervixdrüsen bezeichnet. Das Endometrium der Zervix (Zervixschleimhaut) ist an den Zyklusveränderungen nicht auffällig beteiligt und wird in der Phase der Menstruation nicht abgestossen. Die einschichtig angeordneten hochprismatischen Epithelzellen des Zervikalkanals sind stets frei von Glykogen; die Kerne liegen basal, und im apikalen Zytoplasma sind Mukopolysaccharide nachweisbar (70). Der Zervikalkanal ragt mit dem äusseren Muttermund (Orificium externum uteri, Ostium uteri) in die Vagina. Die Grenze zwischen dem einschichtigen endozervikalen Zylinderepithel des Zervikalkanals und dem mehrschichtigen ektozervikalen Plattenepithel der Portio ist in Abhängigkeit von der Wirkung der Sexualhormone verschieblich. Dringt Zylinderepithel auf die Portio vor, wird dies makroskopisch als Pseudoerosion, kolposkopisch als Ektopie sichtbar. Das mehrschichtige unverhornte Plattenepithel der Ektozervix ist scharf abgegrenzt gegenüber dem einschichtigen Zylinderepithel der Endozervix (squamous columnar junction, SCJ) (Abb.3).

Abbildung 3: Die Grenze zwischen dem Zylinderepithel und dem Plattenepithel ist histologisch eindeutig definiert. Die Abbildung zeigt die scharfe Grenze zwischen dem zervikalen Zylinderepithel und dem dysplastischen Portioepithel. (HE)



10 x 10

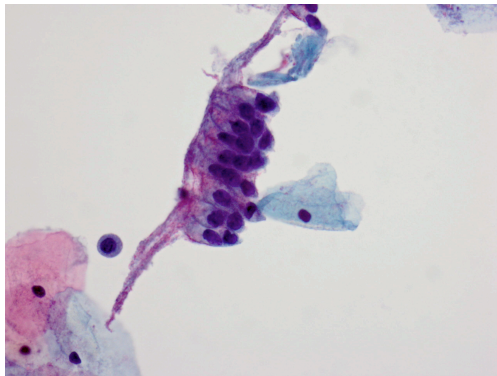


10 x 40

Durch Verlegung der Krypten durch Plattenepithel im Rahmen der Transformation von Drüsenepithel in widerstandsfähigeres Plattenepithel entstehen Retentionszysten, sog. Ovula Nabothi. Diese kennzeichnen damit die Transformations (TZ)/Umwandlungszone.

Endozervikale Drüsenzellen erscheinen zytologisch sehr unterschiedlich. In der Seitenansicht sind die Zellen zylinderförmig mit einem runden oder ovalen, basalständigen Zellkern. Die Zellen können palisadenförmig oder im Verband angeordnet sein und eosine Zilien tragen. In der Aufsicht bilden endozervikale Drüsenzellen ein Honigwabemuster (Abb.4).

Abbildung 4: Unauffällige endozervikale Drüsenzellen (20x)



3. Formen der Gewebereaktion auf eine Schädigung des Portioepithels (371, 496)

Wirken biologische, chemische oder physikalische Noxen auf das Portioepithel ein, werden oberflächlich gelegene Zellen geschädigt. Die Zellkohäsion wird vermindert, wodurch vermehrt Zellen abgeschilfert werden. Vermag in dieser Situation die Zellerneuerung den Zellverlust nicht zu kompensieren, wird der Epithelaufbau zerstört, das Epithel wird verschmälert und immer mehr unreife Zellen aus tiefen Epithelschichten gelangen an die Oberfläche. Bei vollständigem Epithelverlust liegt ein Ulkus vor. Das Ausmass des Epithelschadens ist von der Virulenz der Erreger, der Intensität und Dauer der schädigenden Einflüsse sowie der lokalen und allgemeinen Widerstandskraft des Körpers abhängig. Da die Widerstandskraft einer Epithelzelle gegenüber einer Noxe proportional zu ihrer Reifungsstufe ist, sind Degenerationserscheinungen an unreifen Plattenepithelzellen häufiger und ausgeprägter als an

ausgereiften. Das endozervikale Zylinderepithel reagiert auf exogene Noxen wesentlich empfindlicher als das resistenter Plattenepithel der Ektozervix. Dem Prozess des Epithelabbaus stehen Regeneration, Reparation, Metaplasie, Para- und Hyperkeratose gegenüber (249). Als Antwort auf den vermehrten Zellverlust durch Schädigung der Epitheloberfläche kommt es durch vermehrte Mitosen zu einer Verbreiterung der Basalzellschicht (*Basalzellhyperplasie*) und der Parabasalzellschicht. Die oberflächlichen Zellschichten (Intermediär- und Superficialzellschicht) fehlen oder sind deutlich verschmälert. Entsprechend erscheinen unreife Zellen der Basal- und Parabasalzellschicht im zytologischen Abstrich.

Die Regeneration erfolgt in vertikaler Richtung, wenn innerhalb des lädierten Epithels noch teilungsfähige Zellen erhalten geblieben sind. Die Reparation erfolgt, wenn Plattenepithel an einer Stelle bis auf die Basis oder Zylinderepithel an der Grenze zum Plattenepithel zerstört wurde. Der Ersatz dieser Epitheldefekte erfolgt durch Vorwachsen von Epithel aus der Basalzellhyperplasie in horizontaler Richtung.

Die Metaplasie bezeichnet die Umwandlung eines Gewebetyps über den Umweg regenerativer Zellproliferationen in einen anderen Gewebetyp. Die Plattenepithelmetaplasie ist ein protektiver Vorgang und bezweckt den Ersatz von dem gegenüber exogenen Reizen empfindlichen Zylinderepithel durch widerstandsfähigeres Plattenepithel (496). Diese Umwandlung des endozervikalen Drüsenepithels in das widerstandsfähigere Plattenepithel wird kolposkopisch als Transformation und morphologisch als Metaplasie bezeichnet. Die Kolposkopie beschreibt entsprechend den lupenoptisch einsehbaren Bereich an der Portiooberfläche als Transformationszone oder auch Umwandlungs- oder Übergangszone.

Die *Plattenepithelmetaplasie* kann sich an der Zylinderepitheloberfläche oder in der Tiefe der Krypten abspielen und durchläuft verschiedene Entwicklungsstadien, nämlich Reservezellhyperplasie und Metaplasie von unterschiedlichem Reifegrad.

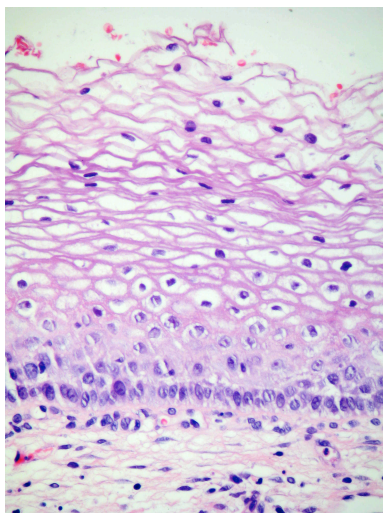
Die *Reservezellhyperplasie* geht von pluripotenten, unreifen Reservezellen aus, die sich an der Basis des endozervikalen Zylinderepithels befinden und aus denen sich normalerweise Zylinderepithel regeneriert. Die Reservezellen können sich aber auch in Richtung Plattenepithel entwickeln. Durch Zellteilung wird die Reservezellschicht mehrreihig und hebt das ortsständige Zylinderepithel ab. Das Epithel, welches aus zwei unterschiedlichen Zellarten, nämlich Zylinderepithel und unreifem Plattenepithel, besteht, wird histologisch als Reservezellhyperplasie bezeichnet. Kennzeichen der Reservezellhyperplasie sind fehlende Schichtung und unreife Zellen über die gesamte Epitheldicke. Die Reservezellhyperplasie ist auf einen Bezirk begrenzt. Durch Höhenwachstum und Differenzierung entwickelt sich aus der Reservezellhyperplasie *metaplastisches Plattenepithel* von unterschiedlichem Reifegrad. Bei der unreifen Plattenepithelmetaplasie werden über der Reservezellschicht Parabasalzellen sichtbar, bei der ausreifenden Plattenepithelmetaplasie folgen als Ausdruck der zunehmenden Differenzierung als dritte Schicht glykogenhaltige Intermediärzellen, und bei der reifen Plattenepithelmetaplasie ist die Differenzierung so weit fortgeschritten wie im originären Plattenepithel. Bleiben unter dem Plattenepithel mit Zylinderepithel ausgekleidete Krypten erhalten und wird deren Ausführungsgang durch Plattenepithel verschlossen, so entstehen Schleimretentionszysten, sog. Ovula Nabothi. Mitosen oder Atypien – wie sie bei der Dysplasie vorhanden sind – liegen bei der Plattenepithelmetaplasie nicht vor (531).

Para- und Hyperkeratose stellen ungewöhnliche Antworten des Plattenepithels und vor allem des metaplastischen Plattenepithels dar. Bei der Parakeratose ist die Parabasalschicht stark verdickt auf Kosten der oberflächlichen Zellschichten. An der Oberfläche finden sich kleine differenzierte Zellen mit pyknotischem Kern, sogenannte Parakeratosezellen, die zytologisch einzeln oder zwiebelschalenartig als sogenannte Hornperlen angeordnet intensiv eosinophil, orange oder gelblich erscheinen. Bei der Hyperkeratose sind die Basal- und die Parabasalzellschicht verdickt, und die Zellen der Oberfläche zeigen echte Verhornung. Zytologisch liegen diese Zellen einzeln oder in Verbänden als orange oder gelb gefärbte kernlose Schollen vor, wobei in einzelnen Zellen noch Kernschatten zu erkennen sind.

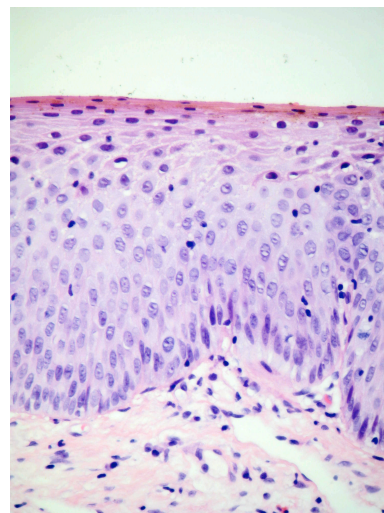
Abbildungen 5: Formen der Gewebereaktion auf eine Schädigung des Portioepithels

Basalzellhyperplasie

Durch vermehrte Mitosen werden die Basalzellschicht (Basalzellhyperplasie) und die Parabasalzellschicht verbreitert. Die höheren Zellschichten (Intermediär- und Superficialzellschicht) sind deutlich verschmälert oder fehlen.



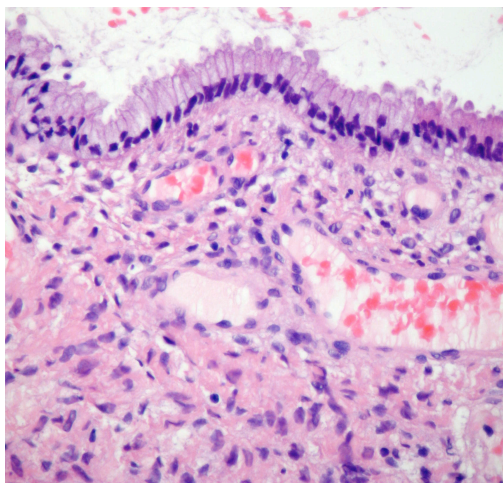
Normales Plattenepithel (10 x 40)



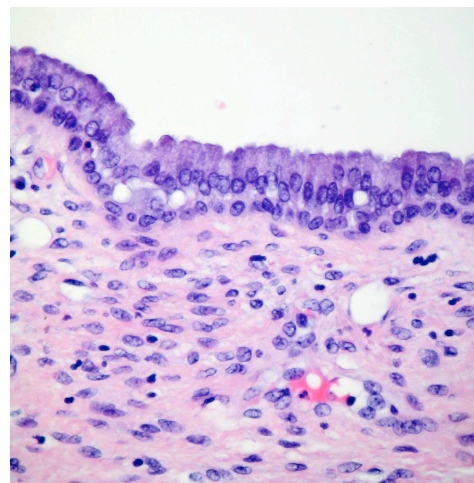
Basalzellhyperplasie (10 x 40)

Reservezellhyperplasie

Pluripotente, unreife Reservezellen an der Basis des endozervikalen Zylinderepithels entwickeln sich zu Plattenepithel. Die Reservezellschicht wird mehrreihig und hebt das Zylinderepithel ab.



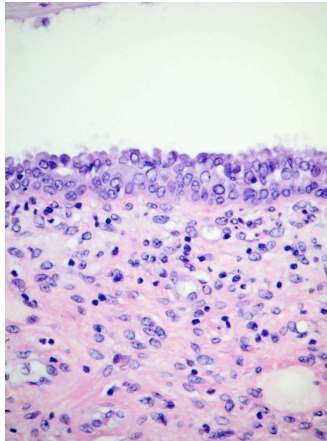
Normales Zylinderepithel



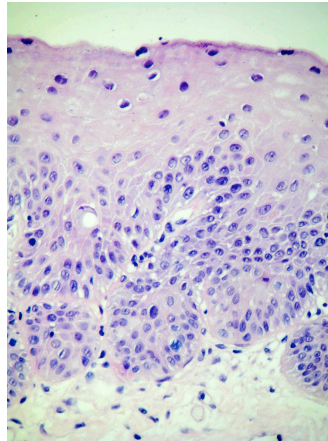
Reservezellhyperplasie

Metaplastisches Plattenepithel

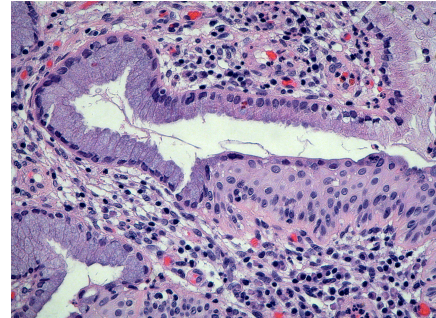
Das metaplastische Plattenepithel entwickelt sich aus der Reservezellhyperplasie und weist unterschiedliche Reifestadien auf. Je weiter die Plattenepithelmetaplasie ausreift, umso mehr gleicht sich das Bild dem des originären Plattenepithels an. Die reife Plattenepithelmetaplasie unterscheidet sich in ihrer Architektur nicht vom originären Plattenepithel.



Reservezellhyperplasie



Metaplasie



Metaplasie

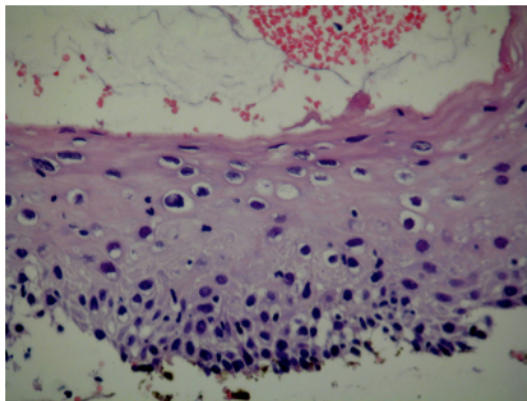
Zu Zelldegeneration und Zelltod führt aber nicht nur die Einwirkung von Noxen, sondern auch der physiologische Alterungsprozess. Die morphologischen Zeichen der Zelldegeneration sind uncharakteristisch, sie betreffen aber im Gegensatz zu jenen der physiologischen Zytolyse nicht nur das Zytoplasma, sondern auch den Zellkern (249). Zytologisch zählen zu diesen degenerativen Veränderungen des Zellkerns Kernschwellung, Karyolyse, Karyopyknose, Karyorrhesis und Kernwandhyperchromasie. Zytologisch nachweisbare degenerative Veränderungen des Zytoplasmas umfassen die perinukleäre Hofbildung als Folge der Karyopyknose, die Pseudoeosinophilie, die Vakuolisierung, die Hyalinisierung, Strukturveränderungen, die zur Entfärbung (Chromophobie) des Zytoplasmas führen, und die Heterolyse mit Bildung von Pseudodiesenellen.

4. Histopathologie des Portioepithels

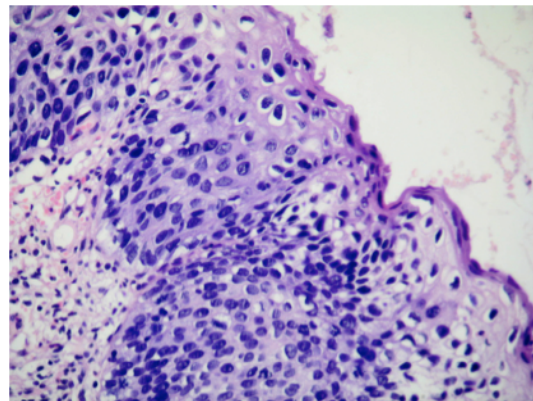
Die Morphogenese zervikaler Präkanzerosen und des Zervixkarzinoms lässt sich in die morphologische Entstehung und die chronologische Entwicklung gliedern. Die Morphogenese läuft entweder über die Basalzellen des Plattenepithels oder über die Reservezellen des Zylinderepithels. Im Endstadium resultiert meistens ein unverhorntes oder kleinzelliges *Plattenepithelkarzinom* bzw. ein *Adenokarzinom* (371). Der chronologischen Entwicklung entsprechend werden entsprechend dem Schweregrad der epithelialen Läsion Zwischenstadien charakterisiert, die als Dysplasie oder zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN, Cervical Intraepithelial Neoplasia) bezeichnet werden. Die Wertung des Schweregrades richtet sich nach dem Grad der vertikalen Ausdehnung der atypisch veränderten Basalzellschicht. Zusätzlich beurteilt werden Kernpolymorphie, Kernvergrößerung und Kernhyperchromasie sowie die atypische Chromatinstruktur und die erhöhte Mitoserate (58).

Je nach vertikaler Ausdehnung der Atypie werden unterschieden:

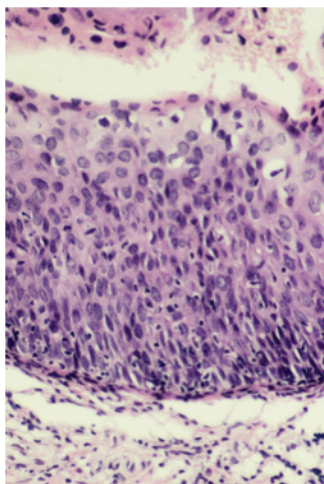
CIN1, leichte Dysplasie:	Die Atypie ist auf das untere Drittel des Epithels begrenzt.
CIN2, mässige Dysplasie:	Die Atypie erfasst die unteren zwei Drittel des Epithels.
CIN3, schwere Dysplasie:	Die Atypie erfasst die gesamte Epitheldicke.
CIS, Carcinoma in situ:	Eine Ausreifung fehlt, das Epithel wirkt monomorph.



CIN1 (10 x 40)



CIN2 (10 x 40)



CIN3 (10 x 40)

5. HPV-assoziierte Zytologie des Portioepithels

Betreffend die Zuverlässigkeit der Kriterien für die HPV-assoziierte Zytologie betont Nauth (371), dass sich sämtliche zytologischen Malignitätskriterien am Zellkern – mit Ausnahme des atypischen Chromatins – auch bei gutartigen Läsionen finden, es sich somit nicht um zuverlässige zytologische Kriterien für Malignität handelt. Aber je mehr dieser Kriterien in einem zytologischen Abstrich vorkommen, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer malignen Läsion. Lässt sich das Zytoplasma der Zelle noch einer Zellschicht zuordnen, so werden die Zellveränderungen als Dyskariosen interpretiert. Um den Schweregrad der zugrunde liegenden Epithelveränderung anzugeben, ist von Bedeutung, ob die Dyskariosen aus oberflächlichen, mittleren oder tiefen Zellschichten stammen. Beim aufgehelltem Zytoplasma lassen sich grundsätzlich koilozytäre von nicht-koilozytären Dyskariosen unterschei-

den. Wenn das Zytoplasma wegen grober Verschiebung der Kern-Plasma-Relation weitgehend verschwunden ist, liegen Atypien vor. Die atypischen Zellen können uniform oder polymorph atypisch sein.

Veränderungen des Zellbildes

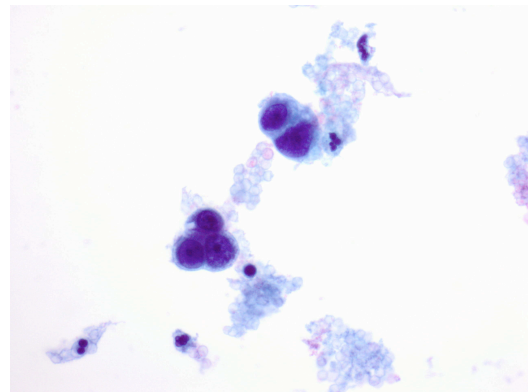
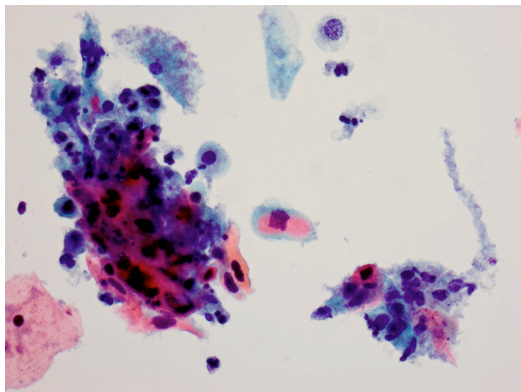
Beurteilt wird das prozentuale Verhältnis von normalen Zellen zu den Dyskariosen und Atypien und die Zuordnung der jeweiligen Zellen zu den einzelnen Schichten, was Auskunft gibt über den Ausbreitungsgrad des Epithels.

Veränderungen des Präparatehintergrundes

Der Hintergrund kann bei Dysplasien und sogar Atypien sauber, frei von autolytischen und bakteriellen Veränderungen sein. Ein schmieriger Hintergrund ist Ausdruck einer schweren Begleitentzündung oder eines Gewebezerfalls als Folge von Invasion (425).

Da die Zervixzytologie in erster Linie darauf ausgerichtet ist, plattenepitheliale Veränderungen zu erfassen, eignet sich die Zytologie weniger zum Nachweis glandulärer Anomalien. Dennoch gibt es zytologische Hinweise für Adenokarzinome der Zervixschleimhaut. Diese Hinweise umfassen atypische Kerne mit vergrößerten Nukleoli, die exzentrisch in reichlich Zytoplasma liegen. Das Zytoplasma enthält grobe und feine Vakuolen. Die atypischen Zellen liegen einzeln oder in Gruppen zusammen (425).

Abbildungen 6: Wenig differenziertes Plattenepithelkarzinom der Zervix (links, 40x) und Adenokarzinom der Endozervix (rechts, 60x)



6. Die Technik der Entnahme zytologischer Abstriche von der Zervix

Ein günstiger Zeitpunkt für die Abstrichentnahme ist die Zyklusmitte bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase, bei Frauen in der Postmenopause nach lokaler Östrogen-Applikation. Ungünstige Voraussetzungen für die Abstrichentnahme sind die Menstruationsphase wegen Beimengung von Blut, Detritus, Leukozyten und Endometriumzellen sowie Entzündungen (371). Das routinemässige Reinigen der Portio von Schleim kann zu einem Verlust von Zellen für die Zytologie führen (213). Die Entnahme eines zytologischen Abstrichs erfolgt von der Transformationszone (TZ). Diese TZ verschiebt sich unter dem Einfluss der Sexualhormone, indem dieser Grenzbereich während der Geschlechtsreife

eher an der Ektozervix, postmenopausal infolge metaplastischer Umbauprozesse wieder endozervikal angesiedelt ist. Entsprechend erfolgen die Abstriche von ekto- und endozervikal (508).

Als geeignete Instrumente zur Abstrichentnahme erwiesen sich Cervexbrush und Cytobrush (Stromby-Bürste). Cervexbrush besteht aus unterschiedlich langen Kunststofflamellen, wobei die langen in den Zervixkanal greifen und die kurzen auf der Ektozervix gleiten. Cytobrush ist eine konisch zugespitzte Bürste, die endozervikal rotiert. Zu beachten gilt es, dass die feinen Nylonhaare die empfindlichen endozervikalen Zylinderzellen mechanisch schädigen können (445).

Die praktische Eignung verschiedener Entnahmegeräte, Dyskariosen und endozervikale Zellen zu erfassen, überprüften Martin-Hirsch et al (324) auf der Basis einer systematischen Literaturübersicht und Metaanalyse. Ein wesentliches Resultat dieser Untersuchung war, dass Entnahmegeräte, die endozervikale Zellen erfassen, proportional eine höhere Rate an abnormen Zytologien detektieren lassen als Entnahmegeräte, die keine endozervikalen Zellen erfassen.

Die gewonnenen Zellen werden zur Anfertigung eines konventionellen Pap-Präparates, getrennt nach Ekto- und Endozervix, direkt auf den Objektträger übertragen (conventional smear, CS), während für die Dünnschichtzytologie die Zellen zunächst in eine Fixierlösung (PreservCyt®Solution) gebracht werden. Für die Dünnschichtzytologie werden in der neueren Literatur die Begriffe Liquid-based Preparation (LBP) oder Liquid-based Cytology (LBC) verwendet anstelle der früheren Begriffe mono-Layer und thin-Layer. Die LBC ermöglicht es, die Zellen einzeln auf den Objektträger zu bringen. Die Färbung der Präparate erfolgt analog der Pap-Methode. Dieser technische Fortschritt erlaubt das computerassistierte Vorscreening (ThinPrep®Processor), erleichtert die mikroskopische Beurteilung und ermöglicht weitere Laboranalysen zum Nachweis von HPV.

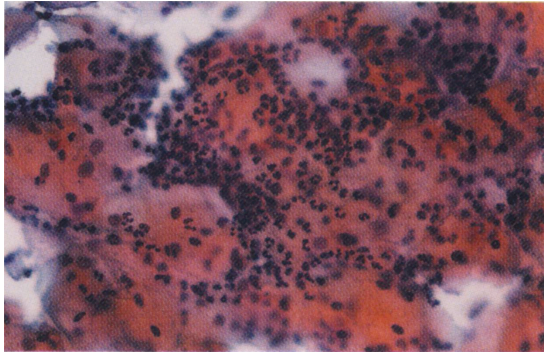
Zum Einführung des Spekulum ist eine geringe Menge an Gleitmittel zulässig, weil dieses an der Vaginalwand hängen bleibt, bevor es auf die Zervix gelangt (98).

Abbildung 7: Makroskopischer Vergleich eines konventionellen Abstrichs mit der Dünnschichtmethode



Beim konventionellen Abstrich (links) sind die Zellen ungleichmässig und über eine grosse Fläche verteilt. Im Dünnschichtpräparat (rechts) sind die Zellen gleichmässig verteilt und auf kleiner Fläche konzentriert.

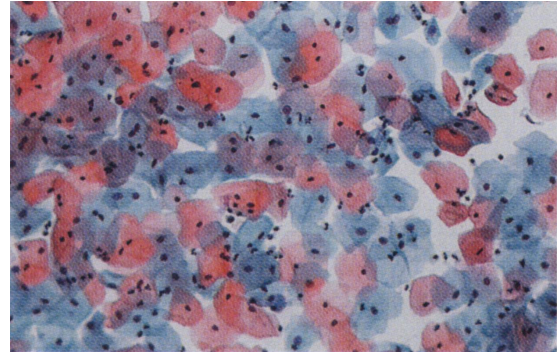
Dünnschichtpräparat: ThinPrep®PAPTEST (Cytoc Corporation, Boxborough, MA) hat einen Durchmesser von 20mm (Fläche $\pi r^2 = 314.2 \text{ mm}^2$).



Konventioneller Abstrich:

Starke Überlagerung der Zellen durch Entzündungszellen.

Schlechte Beurteilbarkeit.



Gleicher Fall im Dünnschichtpräparat:

Jede Zelle ist gut sichtbar.

Sichere und schnelle Beurteilbarkeit.

Nach TBS2001 ist ein Präparat repräsentativ, wenn sich Zellen aus der TZ (endozervikale Drüsen- oder metaplastische Plattenepithelzellen) nachweisen lassen. Das Vorhandensein von Zellen an der TZ wird dann bestätigt,

- a) wenn sich auf dem Präparat ≥ 2 Gruppen von glandulären oder metaplastischen Zellen mit je ≥ 5 Zellen finden, oder
- b) wenn sich auf dem Präparat ≥ 10 glanduläre oder metaplastische Plattenepithelzellen nachweisen lassen.

Das adäquate Präparat als Qualitätsmerkmal des Abstrichs fordert für konventionelle Abstriche eine geschätzte Anzahl von 8000-12'000, für Dünnschicht-Präparate mindestens 5000 gut beurteilbare Plattenepithelzellen. Das Vorhandensein oder Fehlen einer Komponente aus der Transformationszone wird gesondert vermerkt.

7. Konventionelle (CS) vs. Dünnschichtzytologie (LBC)

Die Frage, welche der beiden Methoden, ob CS oder LBC die höhere Sensitivität für zervikale Präkanzerosen erreicht, wird in der Literatur kontrovers beantwortet. Leitgedanke für das zytologische Screening muss sein, dass selbst die regelmässige Teilnahme an einem Screeningprogramm kein sicherer Schutz vor Zervixkarzinom ist und es deshalb von entscheidender Bedeutung ist, die Präkanzerose HSIL zytologisch zu erfassen (10, 447, 514).

Hutchinson et al (234) wiesen unter Verwendung von Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien und HPV-Test als Referenzstandards nach, dass die im Vergleich zur CS erhöhte Sensitivität der LBC in der Detektion hochgradiger Dysplasien und Karzinome real ist und es sich nicht um falsch-positive zytologische Befunde handelt. Dazu führten die Autoren (234) in Guanacaste, Costa Rica, einer Region mit hoher Inzidenz an Zervixkarzinomen (30/100'000/Jahr), an 8636 Frauen eine Vergleichsstudie mit LBC und CS. Dabei verwendeten sie die split-sample-Technik, ergänzt durch Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien und HPV-Test (HC1). Die Überweisung zur Kolposkopie erfolgte beim zytologischen Befund ASC-US +. Verglichen mit der histologischen Diagnose detektierte

LBC/TP (ThinPrep) 92.9% (117/126) der HSIL und 100% (11/11) der Karzinome. Im Vergleich dazu detektierte die CS 77.8% (98/126) der HSIL und 90.9% (10/11) der Karzinome. Das bedeutet, dass sich TP als signifikant ($p < 0.001$) sensitiver erwies in der Detektion von HSIL und Karzinomen als CS. Damit ist der Nachweis erbracht, dass die LBC tatsächlich zusätzliche Fälle von SIL aufdeckt. Die Autoren (234) wiesen allerdings auch auf die geringere Spezifität der LBC (höhere Rate falsch-positiver Resultate) hin.

Lee et al (303) verglichen 2727 Dünnschichtzytologien (split-sample-Technik, ThinPrep, TP) mit 5000 konventionellen Zytologien (CS), die ein Jahr zuvor an der gleichen Population von Patientinnen mit hohem Risiko entnommen wurden. Die Autoren (303) fanden im TP-Arm eine signifikant erhöhte Detektionsrate an SIL, vor allem in den drei Screening-Zentren, während in drei Spitallaboratorien nur ein geringer Anstieg der SIL-Detektionsrate von 6% festgestellt wurde. Diesen Unterschied in den Detektionsraten erklären Lee et al (303) damit, dass in den Screening-Zentren eine tiefe Rate an LSIL+ von $< 4\%$ beobachtet wurde, während die Spitallaboratorien, die mit einer Hochrisikopopulation konfrontiert sind, eine Rate von LSIL+ von $\geq 9\%$ aufwiesen. Diese Publikation diente der FDA für die Akkreditierung der Dünnschichtmethode.

Abulafia et al (1) veröffentlichten 2002 die Resultate einer Literaturrecherche zum Vergleich der Leistungsfähigkeit von LBC und CS in Bezug auf die zugrunde liegende Histologie. In dieser Recherche erwies sich die LBC als sensitiver (76% vs 68%) und als spezifischer (86% vs 79%) in der Detektion von CIN. Ein normaler Befund der CS wurde in 93.5% der Fälle durch die LBC bestätigt. In den restlichen 6.5% der Fälle erreichte die LBC eine höhere Sensitivität, indem diese Fälle als ASC (4.55%), LSIL (1.56%), HSIL (0.36%) und invasive Karzinome (0.007%) klassiert wurden.

Andere Studien kommen zu diesbezüglich widersprüchlichen Resultaten: Eine erniedrigte ASC-US Rate in der LBC ist nicht nur in der split-sample-Technik sondern auch in der direct-to-vial Technik nachgewiesen (396). Die Detektionsrate von SIL ist mit der direct-to-vial Methode erhöht (396). Die split-sample-Methode erreicht diesbezüglich nicht die gleichen Resultate (540).

Morrison et al (350) machten aufgrund ihrer Untersuchung darauf aufmerksam, dass bei Frauen unter oraler Kontrazeption mittels LBC häufiger der Befund ASC-US (9% vs 4% $p = 0.02$) erhoben wird als mittels CS. Die Studie ergab, dass bei Frauen mit ASC-US im TP-Präparat die Mehrzahl der Zervixbiopsien (74%, 29/39) histologisch keine Dysplasie nachweisen liess, während dies bei 88% (71/80) der Biopsien mit zytologisch zweifelsfreier Interpretation von LSIL der Fall war. Die PAS-Färbung zeigte, dass viele Zellen, die im TP-Präparat einen perinukleären Hof (Koilozyt) erkennen liessen und damit LSIL vortäuschten, Glykogen enthielten. Demnach induzierte die TP-Technik bei diesen jungen Frauen unter oraler Kontrazeption einen Artefakt. Zur Differenzierung zwischen ASC-US und LSIL empfehlen die Autoren (350) die PAS-Färbung oder direkt die HPV-DNA-Bestimmung durchzuführen. In der Studie liessen 33% (28/84) der ASC-US Präparate und 90% (72/80) der zweifelsfrei als LSIL befundeten Präparate HPV-DNA nachweisen.

Ein Vergleich der Daten aus der Literatur zur Gegenüberstellung der Dünnschichtzytologie (LBC) und der konventionellen Zytologie (CS) wird durch mehrere Faktoren erschwert. Dazu zählen beispielsweise:

- Bei falsch-negativen Zytologiebefunden wird unterschieden zwischen Entnahme- und Interpretationsfehler. Fehlende Zellen aus der TZ werden als häufigsten Entnahmefehler deklariert

(364, 445). Um solche Entnahmefehler zu vermeiden, wurden besondere Entnahmegeräte (z.B. Cytobrush) entwickelt. Dazu zeigte allerdings eine Metaanalyse, dass sich bei Gebrauch verschiedener Entnahmegeräte die Pap-Tests in Bezug auf Sensitivität und Spezifität nicht unterscheiden (75).

- Als Goldstandards zum Vergleich der Leistungsfähigkeit verschiedener zytologischer Methoden dienen die Histologien von kolposkopisch gesteuerten Biopsien, von Konisaten und von Hysterektomiepräparaten (364). Aber auch diese Referenzstandards beinhalten methodenimmanente Fehlerquellen.
- Bei der split-sample-Technik wird zunächst das konventionelle Präparat (CS) augestrichen und das Restmaterial in PreservCyt-Lösung für die LBC fixiert, was zur Folge hat, dass sich auf LBC-Präparaten seltener eine Komponente aus der TZ nachweisen lässt, als auf CS-Präparaten (239, 303). Dies kann negative Auswirkungen haben, weil hochgradige Läsionen häufiger in Präparaten gefunden werden, die endozervikale oder metaplastische Zellen enthalten (324). Wird dagegen das Entnahmegerät direkt nach Abstrichentnahme in die PreservCyt-Lösung gegeben (direct-to-vial), so zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Techniken LBC und CS (119, 201, 539). Ein Hinweis auf die bessere Qualität der LBC im Vergleich zur CS geben zytologische und histologische Verlaufskontrollen. Dazu wiesen Schlendermann et al (464) nach, dass mit LBC (TP) die Prävalenz von CIN um 55.6%, nämlich von 22.3% (CS) auf 34.7% (TP) ansteigt, dazu aber vor allem CIN1 (12.8% vs 5.0%, $p < 0.001$, +61%) beiträgt, während der Anstieg von CIN2/3 (21.9% vs 17.2%, $p < 0.01$, +26.7%) geringer ist. Diese Beobachtung bestätigen auch andere Autoren (28, 47, 87, 309, 549).
- Die split-sample-Technik birgt die Gefahr, dass für die zytologische Beurteilung des Dünnschichtpräparates wichtige Zellen nicht mehr zur Verfügung stehen. Dagegen spricht allerdings eine Metaanalyse, in der 5 Untersuchungen mit direct-to-vial Technik keine höhere Sensitivität zum Nachweis von CIN2+ erreichten als mit split-sample-Technik (14).

Davey et al (140) publizierten 2006 eine Literaturübersicht zur Frage nach Vor- und Nachteilen der Dünnschichtzytologie (LBC) versus konventionelle Zytologie (CS) und legten dieser Metaanalyse strenge Selektionskriterien bezüglich Methodologie zugrunde. Von den insgesamt 147 Publikationen erfüllten 56 die Einschlusskriterien. Die Analyse dieser Literaturdaten ergab, dass der mittlere Unterschied im Prozentsatz qualitativ ungenügender Abstriche zwischen LBC und CS nur 0.17% beträgt. Weiter klassierte die LBC weniger Abstriche in die Kategorie HSIL, dagegen mehr Abstriche in die Kategorie ASC-US. Diese Daten waren aber deutlich abhängig von der methodologischen Qualität der jeweiligen Untersuchung. Aufgrund der gesamten Datenlage kommen die Autoren (140) zum Schluss, dass in Studien von hoher Qualität ($n=3$) nicht gesichert ist, dass die LBC im Vergleich zur CS den Anteil qualitativ ungenügender Abstriche senkt oder die Detektionsrate von HSIL erhöht.

In der gesichteten Literatur wird die Dünnschichtzytologie mehrheitlich befürwortet, teilweise aber auch abgelehnt.

Argumente für die Dünnschichtzytologie – im Vergleich zur konventionellen Zytologie – sind:

- Die höhere Detektionsrate/Sensitivität für LSIL und HSIL (1, 24, 40, 48, 87, 108, 148, 157, 167, 201, 205, 234, 277, 303, 309, 396, 419, 431, 464, 475, 478, 507, 514, 539, 540, 549, 575, 581)

- Die Anzahl ASC-US ist gleich oder erniedrigt (40, 87, 148, 201, 205, 303, 396, 400, 406, 464, 539, 581)
- Die Probenqualität ist verbessert (37, 40, 48, 87, 167, 201, 205, 303, 406, 445, 507, 514, 557)
- Abnahme der Anzahl Überweisungen zur Kolposkopie (140, 557).
- Der PPV für CIN2/3 ist höher (1, 37, 205, 303, 406, 514).
- Der NPV für CIN ist hoch (99.7%) (34).
- Ein zusätzlicher HPV-Test und Tests auf weitere molekulare Marker mittels PCR sind möglich (445).
- Die Rate an repräsentativen Präparaten mit endozervikaler Komponente ist erhöht (575).
- Die hohe Rate an LSIL in der LBC ist nicht als falsch-positiv zu bezeichnen, weil sich bei zytologisch LSIL und bei ASC-US sehr häufig – in bis zu 68.6% der Fälle – histologisch CIN2+ nachweisen lässt (148, 268, 309).

Autoren, die sich gegen die Dünnschichtzytologie aussprechen, führen als Argumente gegen die Dünnschichtzytologie – im Vergleich zur konventionellen Zytologie – an:

- Die Detektionsrate von LSIL ist erhöht, diejenige von HSIL hingegen nicht (87, 117, 140, 353, 358, 383, 495).
- Die erhöhte Anzahl ASC-US (108, 234, 434).
- Die Anzahl nicht repräsentativer Abstriche (fehlende endozervikale Komponente) ist möglicherweise erhöht (148, 303).
- Zunahme der Anzahl Überweisungen zur Kolposkopie (234).
- Zellarmut bei Verwendung der split-sample-Technik (400).
- Fehlen der Tumordiathese im Hintergrund bei Fällen mit Karzinom (371, 400).
- Der PPV für CIN2/3 ist nicht erhöht oder sogar niedriger (14, 140, 205, 419, 434, 517).
- Die Spezifität von LBC ist gleich wie die von CS (14, 475, 525).

Besondere klinische Bedeutung kommt der höheren Detektionsrate für glanduläre Anomalien durch die LBC zu, weil die Inzidenz von Adenokarzinomen zunimmt. Beim Screening erreicht die Zervixzytologie zur Detektion einer glandulären Neoplasie eine relativ tiefe Sensitivität von 50-72% (566). Studien (22, 206) haben gezeigt, dass die Dünnschichtzytologie eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Erfassung von bioptisch bestätigten Adenokarzinomen hat. Ashfaq u Mitarb (22) zeigten für die Dünnschichtzytologie die gleiche Rate an glandulären Anomalien wie für die konventionelle Zytologie, aber der positive prädiktive Wert der Dünnschichtzytologie war höher, und es fanden sich weniger falsch-negative Dünnschicht-Resultate bei bioptisch bestätigten Adenokarzinomen und Adenocarcinoma in situ (ACI). Die Dünnschichtzytologie erlaubte somit eine zuverlässige Voraussage von Adenocarcinoma in situ und Adenokarzinom (445).

8. Der Entscheid zur Dünnschichtzytologie

Dem Entscheid zur Anwendung der Dünnschichtzytologie (Liquid-based cytology LBC, ThinPrep® PAPTEST) liegen die Erfahrungen mit einer im Jahr 1996 an 554 Sprechstunden-Patientinnen durchgeführten Untersuchung zugrunde (40). Die Aufarbeitung der Präparate erfolgte nach der split-sample-Technik in ein konventionelles und ein Dünnschichtpräparat. Die Untersuchung zeigte, dass die Verwendung der LBC den Anteil qualitativ suboptimaler Präparate um mehr als die Hälfte (14.6% vs 35%) reduzierte und das einzige, im konventionellen Abstrich registrierte inadäquate Präparate eliminierte. Mit LBC wurden mehr als doppelt so viele Dysplasien ermittelt wie in konventionellen Präparaten (3.4% vs 1.4%), und der Anteil unklarer Kernveränderungen (ASC-US) ging mit LBC um fast 2/3 zurück (3.2% vs 9.6%). Die ACOG akzeptiert in den Guidelines zum Screening die konventionelle und die Dünnschichtzytologie mit Hinweis darauf, dass in den USA überwiegend die LBC zur Anwendung gelangt (98).

9. Schemata zur Klassifikation zytologischer Befunde der Portio

Vorstadien (CIN2, CIN3) des Zervixkarzinoms machen in der Regel keine, Frühstadien (frühe Stromainvasion, Mikrokarzinom) kaum Symptome. Die Erfassung von Epithelotypen bei Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms ist somit die Domäne der zytologischen und kolposkopischen Untersuchung (29). Der grosse Erfolg der Zervixzytologie in der Krebsfrüherkennung beruht im Wesentlichen auf der Tatsache, dass atypisch veränderte Zellkerne unterschiedlichen zytoplasmatischen Reifegraden zugeordnet werden können, wodurch verschiedene Dysplasiegrade abgrenzbar und die Vorstadien des Zervixkarzinoms frühzeitig erkennbar werden. Das bedeutet, dass aus der Zytomorphologie der von der Epitheloberfläche abgeschilferten Plattenepithelzellen auf den Schweregrad der zugrunde liegenden pathologischen Läsion geschlossen werden kann. Der Zellkern gibt Hinweise auf die Dignität der Zelle, das Zytoplasma auf die Herkunft der Zelle (371). Weiter gilt, dass die Zytologie die Verdachtsdiagnose und die Histologie die Bestätigung des Schweregrades der Epithelpathologie ergibt (425).

Für die Praxis gilt, dass die Zytologie vor der Essigprobe zur Kolposkopie entnommen werden muss, weil 3-5%ige Essigsäure das Zellmaterial erheblich verändert und bei umgekehrter Reihenfolge eine höhere Rate qualitativ ungenügender oder falsch-negativer Abstriche resultiert (30, 199).

Zytologisch werden an der Zelle beurteilt (508):

- Veränderungen des Kerns: Polymorphie, Mehrkernigkeit, vermehrte Mitosen, vergrösserte Nukleoli, atypische Chromatinstruktur.
- Veränderungen des Zytoplasmas: Vakuolisierung, Phagozytose, Anisozytose.
- Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zu Gunsten der Kerngrösse

Die nachfolgend beschriebenen, in der Praxis gebräuchlichen Systeme zur Klassifikation zytologischer Abstriche sind in Abb.8 einander gegenübergestellt.

Abbildung 8: Zytologie-Klassifikationen der Zervixpathologie (folgende Seite)

Abbildung 8: Zytologie-Klassifikationen der Zervixpathologie

Zytologie-Klassifikationen der Zervixpathologie											
	Abstrichresultat eindeutig								Abstrich nicht eindeutig	Abstrich nicht verwertbar	
Bethesda	normal Normal entzündlich reaktiv		Leicht abnormal LSIL		Stark abnormal HSIL			Karzinom	AG-NOS ASC-US ASC-H	unge- nügend	
CIN				CIN I	CIN II	CIN III		Karzinom			
WHO Dysplasie	normal	entzündlich	Condylom	leichte Dysplasie	mässige Dysplasie	schwere Dysplasie	Carcinoma in situ	invasives Karzinom			
PAP München II	PAP I	PAP II	PAP IIw	PAP IIID		PAP IV a	PAP IV b	PAP V	PAP IIw		
										PAP 0	

Dr. F. Bannwart und Frau Dr. S. Kilgus. medica, 8024 Zürich

1963 teilten Papanicolaou (Pap) und Traut (394) zytologische Befunde zur Früherkennung von Zervixkarzinomen in die fünf Gruppen I bis IV ein:

- PapI + II: negativ
- PapIII: unklar oder zweifelhaft
- PapIV + V: positiv
- PapIV: einige atypische Zellen oder Zellgruppen
- PapV: zahlreiche atypische Zellen oder Zellgruppen

Diese Gruppenzuordnung gilt heute als überholt, weil es möglich ist, mit dem zytologischen Befund eine Aussage über die zugrunde liegende histologische Veränderung zu machen.

1975 wurde das Münchner Schema eingeführt. Diese Gruppenziffern stimmen mit denjenigen von Papanicolaou nicht mehr überein, sondern beziehen sich auf die zu erwartenden histologischen Diagnosen und erlauben, therapeutische Konsequenzen abzuleiten.

Zytologische Befundgruppen nach **Schema MünchenI** von 1975, aus Soost (496):

Gruppe	Zytologischer Befund
I	Normales Zellbild
II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratosezellen.
III	Schwere entzündliche und degenerative Veränderungen und/oder schlecht erhaltenes Zellmaterial; Dysplasie, Carcinoma in situ oder invasives Karzinom nicht auszuschliessen; abnorme Drüsen- und Stromazellen des Endometriums nach der Menopause.
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mässigen Grades (CIN1, CIN2).
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (CIN3).
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht sicher auszuschliessen.
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren.
Ø	Technisch unbrauchbar (z.B. zu wenig Material, unzureichende Fixierung).

Gruppe III enthält zwei Subgruppen, nämlich IIID mit Verdacht auf leichte oder mässige Dysplasie und Gruppe IIw, welche ebenfalls verdächtige Abstriche bezeichnet, die entzündliche oder regenerativ bedingte Dyskariosen (Pseudodyskariosen) enthalten und damit von den echten Dyskariosen (Gruppe IIID) abzutrennen sind (425).

Schneider (468) definiert als auffällige Befunde mit Verdacht auf das Vorliegen einer Präkanzerose PapIIID, IV, V und als unklare zytologische Abstriche PapIIw, III.

1988 folgte das Bethesda-System (527, 528), welches die Terminologie der zytologischen Diagnostik standardisierte und einen eindeutigen Bezug hat zum therapeutischen Vorgehen. Ausserdem wird die Qualität des Abstrichs beurteilt.

1989 folgte die Münchner Nomenklatur II.

Zytologische Befundgruppen nach **Schema MünchenII:**

[Münchener Nomenklatur II 1990 (Deutsche Gesellschaft für Zytologie) (147)]

I	Normales Zellbild, dem Alter entsprechend, einschliesslich leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse.
II	Deutliche entzündliche Veränderungen an Zellen des zervikalen Platten- und Zylinderepithels. Zellen aus Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderungen. Para- und Hyperkeratosezellen. Normale Endometriumzellen, auch nach Menopause. Ferner spezielle Zellbilder wie follikuläre Zervizitis. Zellveränderungen bei IUP. Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen. Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalievirus-Infektion.
III	Unklarer Befund: <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen. 2. Auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschliessen ist, möglichst mit Hinweis, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind.
IIID	Zellen einer Dysplasie leichten bis mässigen Grades (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
IVa	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
IVb	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ. Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschliessen.
V	Zellen eines malignen Tumors: <ol style="list-style-type: none"> 1. Zellen eines Plattenepithelkarzinoms (verhornend oder nicht verhornend). 2. Zellen eines Adenokarzinoms, möglichst mit Hinweis, ob endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs. 3. Zellen sonstiger maligner Geschwülste.

In der MünchenII-Nomenklatur werden zytologische Befunde zusätzlich zur Gruppenzuordnung auch verbal beschrieben. Ein wesentlicher Bestandteil des Befundes ist die Beurteilung der Qualität des Abstrichs: ausreichend – bedingt ausreichend – nicht ausreichend. Spezielle Befundgruppen IIw (wiederholen) oder IIk (kontrollbedürftig) sind nicht vorgesehen.

2001 folgte das zweite Bethesdasystem TBS2001 (58, 493, 494, 527, 528). TBS2001 unterscheidet drei übergeordnete Kategorien:

Zytologische Befundgruppen nach **TBS2001**:

1.	Normale Plattenepithelzellen	NILM Negative for intraepithelial lesion or malignancy Entzündungen, reaktive Zellveränderungen, Atrophie etc.																												
2.	Anomalien von Epithelzellen	<p><i>Plattenepithelzellen:</i></p> <table><tr><td rowspan="3">ASC</td><td colspan="2">Atypical squamous cells</td></tr><tr><td>ASC-US</td><td>atypical squamous cells of undetermined significance</td></tr><tr><td>ASC-H</td><td>atypical squamous cells: cannot exclude high-grade SIL</td></tr><tr><td>LSIL</td><td colspan="2">Low-grade squamous intraepithelial lesion</td></tr><tr><td>HSIL</td><td colspan="2">High-grade squamous intraepithelial lesion</td></tr><tr><td colspan="3">Squamous carcinoma</td></tr></table> <p><i>Drüsenzellen:</i></p> <table><tr><td rowspan="4">AGC</td><td colspan="2">Atypical glandular cells</td></tr><tr><td>AGS NOS</td><td>atypical glandular cells not otherwise specified</td></tr><tr><td>AGC-favor neoplasia</td><td>atypical glandular cells – favor neoplasia</td></tr><tr><td>AIS</td><td>endocervical adenocarcinoma in situ</td></tr><tr><td colspan="3">Adenocarcinoma</td></tr></table>	ASC	Atypical squamous cells		ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance	ASC-H	atypical squamous cells: cannot exclude high-grade SIL	LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion		HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion		Squamous carcinoma			AGC	Atypical glandular cells		AGS NOS	atypical glandular cells not otherwise specified	AGC-favor neoplasia	atypical glandular cells – favor neoplasia	AIS	endocervical adenocarcinoma in situ	Adenocarcinoma		
ASC	Atypical squamous cells																													
	ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance																												
	ASC-H	atypical squamous cells: cannot exclude high-grade SIL																												
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion																													
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion																													
Squamous carcinoma																														
AGC	Atypical glandular cells																													
	AGS NOS	atypical glandular cells not otherwise specified																												
	AGC-favor neoplasia	atypical glandular cells – favor neoplasia																												
	AIS	endocervical adenocarcinoma in situ																												
Adenocarcinoma																														
3.	Andere	Die Zellen haben keine morphologischen Anomalien, zeigen aber ein erhöhtes Risiko an z.B. Endometriumzellen bei einer Frau ≥ 40 Jahre.																												

TBS2001 verlässt den Begriff zytologische „Diagnose“ und ersetzt diesen durch „Interpretation“ oder „Resultat“. Die Zytologie versteht sich damit als Screening-Test, der bei geeigneten klinischen Massnahmen zur Diagnose beiträgt. Anomalien der Epithelzellen SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) werden dichotom geteilt in LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) und HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). SIL umfasst damit ein Spektrum nicht-invasiver HPV-assoziiierter

Anomalien des Plattenepithels der Zervix, welches von Zellveränderungen, hervorgerufen von passageren HPV-Infektionen bis zu hochgradigen Vorstufen des invasiven Zervixkarzinoms reicht (462).

LSIL bezeichnet Veränderungen von Plattenepithelzellen, die mit HPV-Infektion assoziiert sind und sich mit Koilozytose und leichter Dysplasie (CIN1) zu erkennen geben (493). Die Unterscheidung von Koilozytose und CIN1 hat keine klinische Signifikanz, da sich beide Läsionen biologisch ähnlich verhalten und das gleiche klinische Vorgehen erfordern. Aus diesem Grund ist es gerechtfertigt, diese beiden Läsionen mit dem gemeinsamen Begriff LSIL zu bezeichnen (565). In der TBS2001-Terminologie sind Begriffe wie „Koilozytose“, „koilozytäre Atypie“ oder „koilomatöse Atypie“ nicht aufgeführt.

Für die zytologische Interpretation HSIL qualifizieren Zellen, die aus unreifen Metaplasien stammen und damit weniger differenziert sind. Diese Zellen stammen aus basalen Zellschichten und weisen eine deutliche Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zu Gunsten des Kerns und alle Zeichen der Kernatypie auf (58).

Epitheliale Anomalien, die sich zytologisch nicht LSIL oder HSIL zuordnen lassen, werden in TBS2001 der Kategorie ASC (Atypical Squamous Cells) zugeordnet. 10-20% dieser ASC-Zytologien liegt CIN2/3 zugrunde und in 1% ein invasives Karzinom (495). Demnach muss jede ASC-Zytologie als suggestiv auf SIL gewertet werden.

Grenzwertige Zellanomalien, die zu deutlich sind für die Interpretation „reaktive Veränderungen“, die aber quantitativ und qualitativ nicht ausreichen für die definitive Klassierung LSIL, werden mit ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) bezeichnet (493). Frühere Bezeichnungen für ASC-US waren „gutartige“ squamöse Atypie oder borderline-Dyskariose (58). In England wird für die ASC-US Kategorie auch die Interpretation „borderline, not otherwise specified“ geführt (209).

Die Interpretation ASC-H (atypical squamous cells – cannot exclude high-grade SIL) umfasst etwa 5-10% der ASC-Zytologien, ist damit deutlich seltener als ASC-US und bezeichnet Zellveränderungen, die suggestiv auf HSIL sind, die geforderten Bedingungen für die Interpretation HSIL aber nicht erfüllen (418, 482, 494, 495). Zytologisch zeigen sich – im Vergleich zu einer gutartigen unreifen Metaplasie – Zellen mit einer höheren Kern-Plasma-Relation, einem gewissen Grad an Hyperchromasie und möglicherweise leicht unregelmässiger Kernmembran.

TBS2001 bringt zum Ausdruck, dass sich ASC-US und ASC-H über mehrere zytologische Kategorien hinwegziehen, wodurch nachdrücklich betont wird, dass sich diese Kategorien nicht hierarchisch einordnen lassen (494). Die meisten ASC-US Interpretationen drücken die Schwierigkeiten aus, zwischen reaktiven Veränderungen und LSIL zu unterscheiden, während die meisten ASC-H zwischen reaktiver unreifer Metaplasie und HSIL stehen.

TBS2001 fordert eine quantitative und qualitative Wertung des Präparates. Nach seiner Wertung muss ein adäquates konventionelles Präparat mindestens 8000-12'000 gut beurteilbare Plattenepithelzellen enthalten, ein LBC Präparat 5000. Speziell zu erwähnen ist das Fehlen oder Vorhandensein einer Komponente aus der Endozervix und TZ (Drüsenzellen, metaplastische Plattenepithelzellen), und zwar von mindestens 10 gut erhaltenen endozervikalen Zellen oder metaplastischen Plattenepithelzellen.

Zusätzlich werden als Indikator der Qualität (satisfactory/unsatisfactory) eines Präparates Überlagerungen mit Entzündungs- oder Blutzellen angegeben. Als teilweise überlagert (partially obscured)

wird ein Präparat bezeichnet, wenn sich wegen dieser Überlagerungen 50-75% der Epithelzellen der Beurteilung entziehen; als nicht aussagekräftig (unsatisfactory) wird ein Präparat bezeichnet, wenn über 75% der Epithelzellen überlagert sind.

Manche Autoren, beispielsweise Meisels und Morin (335) machen den Begriff „adequate smear“ nicht von der Präsenz von Elementen aus der Transformationszone abhängig, sondern bezeichnen ein qualitativ gutes Präparat als adäquat mit dem schriftlichen Hinweis auf das Fehlen von Elementen aus der Transformationszone. Entsprechend liegen einem inadäquaten Präparat eine ungeeignete Entnahme, ungenügende Fixation, Überlagerung (z.B. zu dicker konventioneller Abstrich), starke Entzündung, Blut, Schleim, Detritus, Spermien, eine Kombination solcher Faktoren oder labortechnische Probleme, z.B. bei der Färbung zu Grunde. Herbert et al (209) beschränken sich auf die Begriffe „satisfactory/unsatisfactory“ und bezeichnen ein Präparat als nicht aussagekräftig und damit nicht geeignet zur Auswertung (unsatisfactory for evaluation), wenn sich zu wenige oder schlecht fixierte Zellen finden oder das Präparat mit Blut oder Exsudat überdeckt ist. Elemente aus der Transformationszone sind für diese Autoren (209) keine Bedingung dafür, ein Präparat als aussagekräftig zu bezeichnen.

Das Kriterium des Vorhandenseins von Endozervikalzellen als Ausdruck eines repräsentativen Abstrichs wird in der Literatur als Hinweis auf eine korrekte Abstrichentnahme gedeutet (324). Umgekehrt ist aber das Fehlen von endozervikalen Zellen nicht mit unsachgemässer Abstrichentnahme gleichzusetzen. Das Plattenepithel kann so hoch in den Endozervikalkanal hineinreichen, dass Drüsenzellen oder metaplastische Plattenepithelzellen auch bei korrekter Abstrichentnahme nicht erfasst werden. Der fehlende Nachweis endozervikaler Zellen wird in diesem Fall auf dem Befundbericht erwähnt.

Die prädiktive Bedeutung von endozervikalen Zellen und Zellen aus der Transformationszone (EC/TZ) wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt. Manche Autoren (324, 530, 563) messen dem Vorhandensein von Zellen aus der TZ für die Beurteilung des zytologischen Präparates grosse Bedeutung zu. So wiesen Solomon und Nayar (494) auf Studien hin, die ergaben, dass SIL-Zellen in Präparaten mit EC/TZ-Komponente häufiger gefunden werden, andererseits aber Frauen, auf deren Abstrich keine EC/TZ-Elemente nachweisbar waren, im Verlauf nicht häufiger SIL zeigten als Frauen mit nachweisbarer EC/TZ-Komponente. Auch zwischen fehlender EC/TZ-Komponente und verpasstem Nachweis von HSIL konnte keine Assoziation gezeigt werden, und schliesslich konnte auch kein Zusammenhang zwischen falsch-negativer Interpretation der Zytologie und Fehlen einer EC/TZ-Komponente nachgewiesen werden.

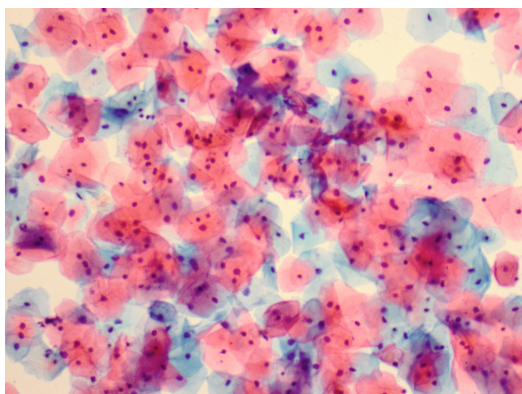
Eine dieser Studien, die Antwort gibt auf die entscheidende Frage, ob zytologische Abstriche ohne Zellen aus der Transformationszone (TZ) zu mehr falsch-negativen Befunden führen als repräsentative (mit Zellen aus der TZ) führten Baer et al (26) zwischen 1997 und 2001 an 4389 Frauen im Alter von 18-50 Jahren durch. Das Screening erfolgte mit ThinPrep®PAPTEST und PCR HPV-DNA-Test. Frauen mit a) abnormer Zytologie, b) Nachweis von HR HPV und c) normaler Zytologie und negativem HPV-Test werden Kontroll-Zytologie, Kolposkopie und Biopsie angeboten. Die Resultate von Kontroll-Zytologie und Biopsie bei Kolposkopie werden verglichen mit dem Vorhandensein (n=3689) oder Fehlen (n=700) von Zellen aus der TZ beim initialen Screening. Die Studie ergab, dass sich unter den Frauen mit normaler Zytologie beim initialen Screening und bioptisch nachgewiesener CIN2+ (OR=1.3, 95% CI=0.5-3.3) kein signifikanter Unterschied zeigte zwischen denjenigen mit und denjenigen ohne Zellen aus der TZ. Der histologische Nachweis von CIN1 war bei Frauen ohne Zellen aus

der TZ häufiger (OR=2.0; 95% CI=1.0-3.8). Ausserdem fanden sich Abstriche ohne Zellen aus der TZ häufiger bei älteren Frauen und bei Frauen unter oraler Kontrazeption. Die Autoren (26) ziehen aus dieser Studie den Schluss, dass das Fehlen von Zellen aus der TZ im ThinPrep®PAPTEST nicht assoziiert ist mit verpasstem Nachweis von CIN2+. Auch empfehlen die Autoren (26) nicht, bei Frauen im reproduktiven Alter mit normalem zytologischem Befund, aber fehlendem Nachweis von Zellen aus der TZ, den zytologischen Abstrich zu wiederholen.

Zum Kontrollintervall äussern sich Davey et al (138), welche 2002 die Richtlinien der ASCCP zum klinischen Vorgehen bei zytologischen Abstrichen unterschiedlicher Qualität, klassifiziert nach TBS2001, publizierten. Empfohlen ist eine Kontrolle der Zytologie nach 12 Monaten vorzunehmen, falls die aktuelle Zytologie keine EC/TZ-Komponente zeigt.

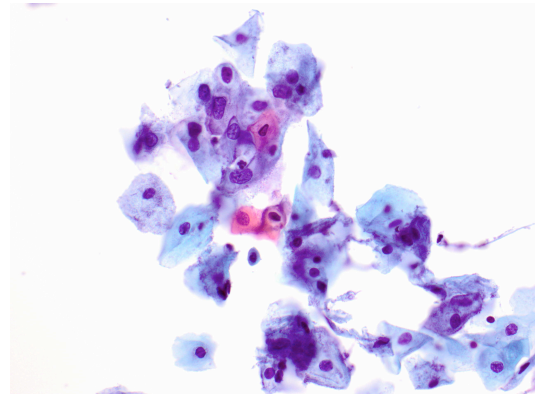
Mit zunehmender Inzidenz endozervikaler Karzinome ist aber davon auszugehen, dass der EC/TZ-Komponente grössere Bedeutung zukommt. Dazu wies eine in Italien durchgeführte Fall-Kontrollstudie nach, dass sich das zytologische Screening für Adenokarzinome als weniger effizient erwies als für Plattenepithelkarzinome (579). Die Effektivität des zytologischen Screenings für Adenokarzinome ist aber höher, wenn das Präparat endozervikale Zellen, allenfalls Zellen eines AIS als Vorstufe eines invasiven Adenokarzinoms, enthält (338, 339).

Abbildung 9: Zytologische Bilder (klassifiziert nach TBS2001)



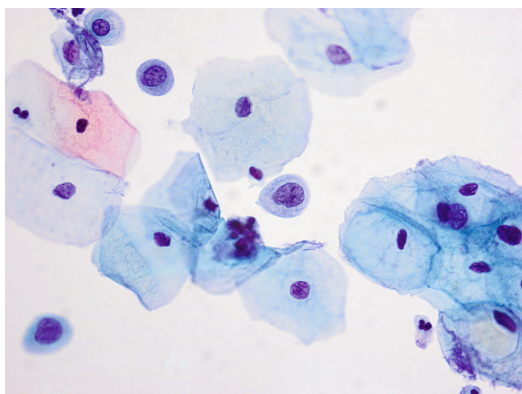
NILM (10x)

Normale Zellen aus der Intermediär- und Superficialzellschicht.



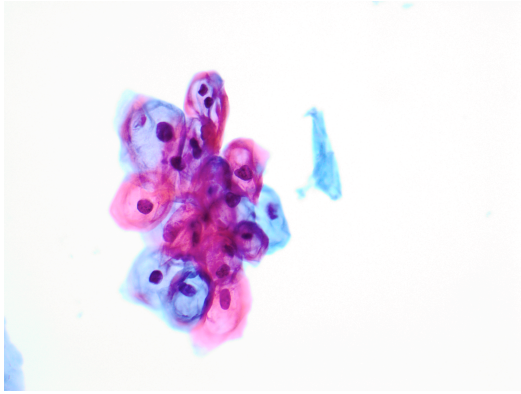
ASC-US (60x)

Atypische Plattenepithelzellen unbestimmter Signifikanz. Kennzeichen sind eine leichte Vergrösserung und Hyperchromasie der Kerne

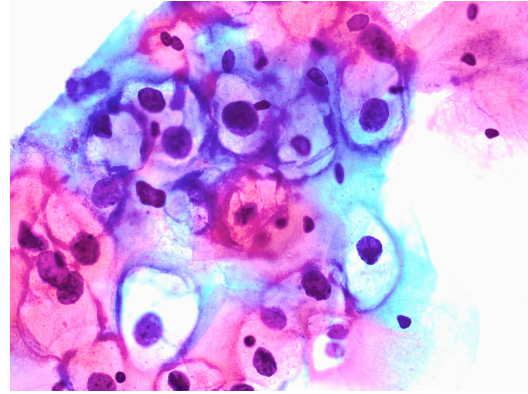


ASC-H (40x)

Atypische Plattenepithelzellen, bei welchen HSIL nicht auszuschliessen ist

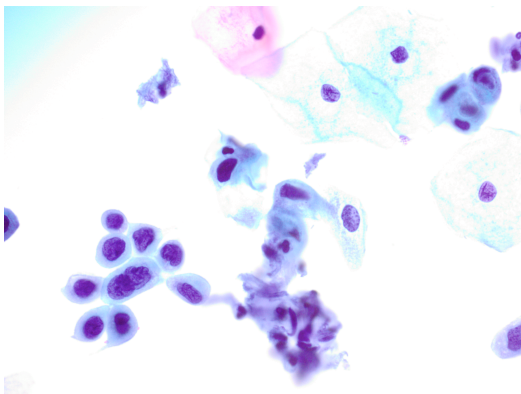


LSIL ThinPrep (20x)
Leichtgradige squamöse intraepitheliale
Läsion

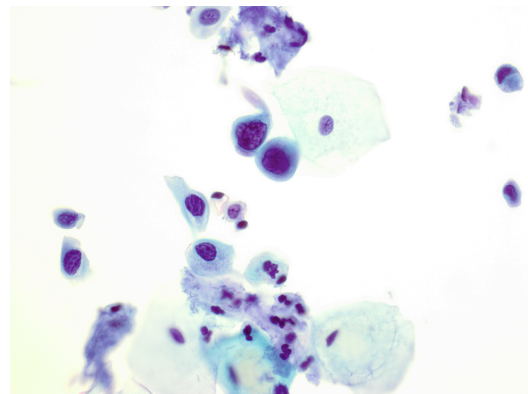


LSIL (60x)
Leichtgradige squamöse intraepitheliale
Läsion

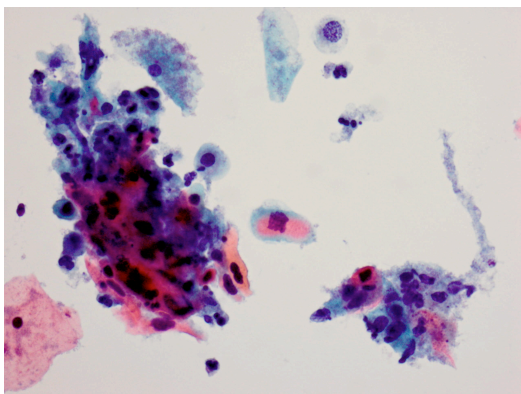
Superfizielle und intermediäre Zellen haben in der Regel ein noch reifes und gut definiertes Zytoplasma. Das häufigste Merkmal einer LSIL sind Koilozyten. Diese Zellen haben einen atypischen Kern mit einem scharf begrenzten perinukleären Hof. Dies erlaubt allein aber nicht, auf eine Infektion mit HPV zu schließen. Zusätzlich müssen atypische Kerne vorliegen mit Hyperchromasie, Vergrößerung und/oder Einfaltung der Kernmembran. Auch weiter fortgeschrittene degenerative Veränderungen des Kerns bis Pyknose sind möglich (58).



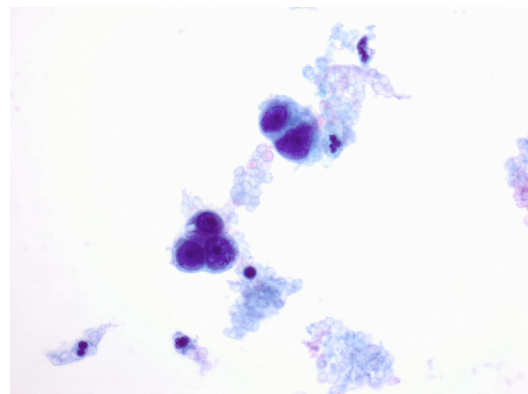
HSIL (40x)
Hochgradige squamöse intraepitheliale
Läsion



HSIL (60x)
Hochgradige squamöse intraepitheliale
Läsion



Invasives Plattenepithelkarzinom (40x)



Adenokarzinom (60x)

Für die Praxis ist wichtig, dass die CIN- oder Dysplasieterminologie angewandt werden kann als Ersatz für SIL oder als zusätzliche Beschreibung (58, 493). Die meisten Autoren aber verlassen in der Zytologie den Begriff Pap und reservieren CIN für die Histologie. In England wird der Begriff Dyskariose noch gebraucht und niedriggradige (low-grade) Dyskariosen LSIL und hochgradige (high-grade) Dyskariosen HSIL gleichgesetzt. Für atypische/borderline Veränderungen von Drüsenzellen kommt in England die Bezeichnung „borderline changes in glandular cells“ zur Anwendung, was „atypical glandular cells“ in TBS2001 entspricht (209).

AGC (atypical glandular cells) ist eine wichtige Kategorie, weil dieser Kategorie in 10-39% der Fälle eine hochgradige plattenepitheliale oder glanduläre Läsion zugrunde liegt (250, 265, 493). Hochgradige Epithelläsionen sind damit bei Nachweis von AGC häufiger als bei ASC-US. Der Begriff AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance) ist wegen der Gefahr der Verwechslung mit ASC-US ebenso wie die Begriffe „endocervical glandular dysplasia“ oder LGIL (low-grade glandular intraepithelial lesion) in TBS2001 ausgeschlossen (166, 493). Der Begriff „atypical glandular cells“ wird verwendet, wenn nicht unterschieden werden kann, ob die beurteilten Zellen von Plattenepithel oder Drüsenepithel stammen. In TBS2001 wird AIS (endocervical adenocarcinoma in situ) als eigene Kategorie geführt. Während es mehrheitlich möglich ist, zytologisch zwischen atypischen endozervikalen und endometrialen Zellen zu unterscheiden, kann es differentialdiagnostisch schwierig sein, zwischen AIS und gut differenziertem endozervikalem Adenokarzinom zu unterscheiden (493). Die zytologische Interpretation AIS gewinnt aber deshalb an Bedeutung, weil nicht ausgeschlossen ist, dass die Histologie Invasion zeigt. Zytologien, die suggestiv, aber nicht ausreichend sind für AIS (Adenocarcinoma in situ) werden als Zwischengruppe mit „atypical endocervical cells favor neoplasia“ bezeichnet. Lässt sich zwischen atypischen plattenepithelialen und glandulären Zellen nicht unterscheiden, spricht man von atypischen epithelialen Zellen (atypical epithelial cells) (493).

TBS2001 erwähnt den Nachweis von Endometriumzellen bei Frauen im Alter von ≥ 40 Jahre, unabhängig vom Datum der letzten Menstruation, vom Menopausestatus oder von Exposition gegenüber Hormonen, weil der Nachweis endometrialer Zellen - vor allem bei postmenopausalen Frauen - ein Hinweis auf eine Anomalie des Endometriums sein kann (493).

9.1. Unterschiede zwischen TBS1988 und TBS2001

Im TBS1988 werden Infektionen und reaktive Veränderungen der Zellen unter „Benign Cellular Changes (BCC)“ beschrieben und von „Within Normal Limits (WNL)“ abgegrenzt. Um zu betonen, dass diese beiden Kategorien klinisch kein unterschiedliches Vorgehen erfordern, fasste das TBS2001 diese beiden Kategorien zu „Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM)“ zusammen. NILM ist die Interpretation von Präparaten, auf denen sich keine Abnormitäten epithelialer Zellen nachweisen lassen. Die Bezeichnung „Infection“ wurde durch „Organisms“ ersetzt, weil der Nachweis gewisser Organismen eher eine Kontamination als eine Infektion bedeutet (494).

Der Begriff „satisfactory but limited by...“, mit welchem TBS1988 ein qualitativ gutes Präparat ohne Elemente aus der Transformationszone, d.h. ohne endozervikale Drüsenzellen oder metaplastische Plattenepithelzellen beschrieb, wurde im TBS2001 verlassen. Diese Kategorie traf für 3.8% von 17'342 Zervixzytologien zu, die während eines Jahres am John Hopkins Hospital ausgewertet wurden (486). TBS2001 führt für die Qualität nur zwei Begriffe, nämlich „satisfactory“ und „adequate“. Für ein aussagekräftiges (satisfactory) Präparat werden auf dem konventionellen Präparat mindestens

8000-12'000, im Dünnschichtpräparat mindestens 5000 gut beurteilbare Plattenepithelzellen gefordert. Werden im konventionellen Abstrich >75% des Präparates von Schleim, Entzündungszellen oder Blut überdeckt, gilt das Präparat als nicht aussagekräftig (unsatisfactory) (486). Für ein adäquates (adequate) Präparat fordert TBS2001 mindestens 10 gut beurteilbare endozervikale Zellen oder metaplastische Plattenepithelzellen aus der Transformationszone, was identisch ist mit mindestens zwei Gruppen (Clusters) mit je mindestens fünf Zellen. Diese Bedingung gilt nicht für Zytologien bei Zustand nach Hysterektomie, bei HSIL oder Karzinom (493, 494).

9.2. Unterschiede zwischen TBS2001 und MünchenII

Dazu publizierten Kainz et al (259) 1995 die Daten einer Untersuchung an 671 Patientinnen mit zytologisch nachgewiesener Dysplasie (CIN1-3) und korrespondierender Histologie, was die Korrelation von Zytologie und Histologie erlaubte. Als wichtige Erkenntnis dieser Studie ergab sich, dass bei 42% der Abstriche, die zytologisch auf CIN2 hinwiesen, histologisch CIN3 vorlag. Damit wiesen die Autoren (259) nach, dass es zytologisch nur eingeschränkt möglich ist, zwischen nachfolgend histologisch bestätigter CIN2 und CIN3 zu unterscheiden. Als weiteren Grund, im TBS die Trennlinie zwischen LSIL und HSIL zwischen CIN1 und CIN2 zu ziehen, führen die Autoren (259) an, dass es zytologisch problematisch sein kann, zwischen HPV-assoziierten zellulären Veränderungen und leichten Dysplasien zu unterscheiden, sowie das ähnliche biologische Verhalten dieser beiden zytologischen Befunde und die daraus resultierenden weitgehend gleichen therapeutischen Konsequenzen.

MünchenII zieht dagegen die Grenze zwischen CIN2 und CIN3. Kritiker des TBS2001 befürchten, dass bei Zusammenzug von CIN2 und CIN3 zu HSIL Übertherapien im Sinne von Konisationen erfolgen, wenn auf die Kolposkopie und die kolposkopisch gesteuerte Biopsie verzichtet wird.

Tabelle 1: Das zytologische Klassifikationssystem MünchenII trennt zwischen CIN1+2 und CIN3, TBS2001 zwischen CIN1 und CIN2+3 [in Anlehnung an Kainz et al (259)].

MünchenII	Zytologischer Befund	CIN	TBS2001
CIN1	<ul style="list-style-type: none"> HPV-assoziierte Veränderungen ohne Dysplasiezeichen (z.B. Koilozyten) 	CIN1	LSIL
+			
CIN2	<ul style="list-style-type: none"> Zytologische Befunde, die auf eine Dysplasie leichten Grades hinweisen (PapIIID mit Dysplasiezeichen leichten Grades) 	CIN2	
—		+	HSIL
CIN3	<ul style="list-style-type: none"> Zellveränderungen, die auf eine Dysplasie schweren Grades bzw. CIS (PapIV) hinweisen 	CIN3	

Graphische Darstellung von Tabelle 1:

WHO	CIN	MünchenII	TBS2001
leichte Dysplasie	CIN1	leichte bis mässige Dysplasie PapIIID	LSIL
mässige Dysplasie	CIN2		schwere Dysplasie oder CIS PapIVa
schwere Dysplasie	CIN3		
CIS			

Korrelation von TBS2001 mit MünchenII: SGGG 2004 Version 2.4.:

TBS2001		MünchenII
LSIL		PapIIw, PapII-III, PapIIID, leichte Dysplasie, CIN1, LSIL mit oder ohne HPV-Infektion
HSIL		PapIV, PapIVa, PapIV-V, PapV, CIN2, CIN2-3, CIN3, HSIL, Verd. auf Karzinom
ASC	ASC-US ASC-H	PapIII
AGC, AIS	Bezeichnet atypische Drüsenzellen. AGS-NOS AGS-favor neoplasia AIS	

In diesem zytologischen Klassifikationsschema SGGG 2004 Version 2.4 wird ASC-US PapIII im MünchenII Schema zugeordnet und damit - wie auch bei Kiviat et al (271) - eng gefasst, wobei das Schema von Kiviat et al (271) ASC-H nicht aufführt.

Petry et al (409) publizierten 2003 ebenfalls einen Vergleich der zytologischen Klassifikationsschemata MünchenII und TBS2001 und ordnen dabei PapIIID CIN1-2, sowie PapIVa CIN3-CIS zu. Diesbezüglich weicht das Klassifikationsschema von Petry et al (409) von demjenigen der SGGG 2004 Version 2.4 ab.

Korrelation von MünchenII und TBS2001 nach Petry et al (409):

MünchenII	TBS2001
PapI/II	normal/entzündlich
PapIII	ASC-H und AGUS cannot exclude high-grade disease and cancer
PapIIID	CIN1-2

PapIVa	CIN3-CIS
PapIVb	CIS – mikroinvasives Karzinom
PapV	mikroinvasives Karzinom – invasives Karzinom
Inoffiziell: PapIIw	inadäquate Präparate und ASC-US
PapIIw verwenden Zytologen für inadäquate Abstriche, minimale Veränderungen und Koilozyten ohne dass andere Anomalien oder ASC-US nachweisbar sind.	

9.3. Die klinische Bedeutung zytologischer Befunde nach MünchenII-Klassifikation

Klinische Bedeutung zytologischer Befunde nach MünchenII-Klassifikation (395, 425, 472):

PapIII	Kattner [zit Soost (496)] ermittelte in den Jahren 1971-73 bei 1450 Frauen mit initial PapIII in der zytologischen Nachkontrolle bei 927 (63.9%) dieser Frauen einen normalen Befund. Bei 523 Frauen wurde eine histologische Abklärung durchgeführt, die bei 14.3% ein unverdächtiges Resultat ergab, bei 6.8% aber CIN1/2, bei 9.5% CIN3 und bei 5.5% ein invasives Karzinom [43 (3%) invasive Zervixkarzinome, 36 (2.5%) Endometrium- und andere Genitalkarzinome] aufdeckte.
PapIIID	40-77% dieser Dysplasien bilden sich innerhalb eines Jahres spontan zurück, 17-43% bleiben in der PapIIID-Gruppe und 10-19% verhalten sich progredient und werden zu PapIV oder V.
PapIVa	Verdacht auf präinvasives Stadium (CIN3 oder CIS). Die Sensitivität der Zytologie wird mit nur 80% angegeben.
PapIVb	Enthält 40-70% invasive Karzinome.
PapV	Die Sensitivität für invasives Karzinom liegt zwischen 55 und 94%. Bei den übrigen Fällen handelt es sich in der Regel um CIN3.

9.4. Klinische Bedeutung zytologischer Befunde nach TBS2001

Der Kategorie ASC-US liegt in 10-20% eine CIN2 oder CIN3 zugrunde (15, 21, 124). In einer Literaturübersicht, welche Jones (254) 1995 publizierte, lagen der zytologischen Interpretation ASC-US histologisch in 13-25% LSIL (CIN1) und in 5-13% HSIL (CIN2/3) zugrunde. Fälle, die als ASC-H klassifiziert sind, sind assoziiert mit einem höheren PPV auf zugrunde liegende CIN2 oder CIN3 (30-40%) als ASC-US, wobei ASC-H aber weniger prädiktiv ist auf CIN2+ als die definitive Interpretation HSIL (418, 481). Die höhere Risikoassoziation von ASC-H im Vergleich zu ASC-US zeigt sich in der konventionellen und in der Dünnschichtzytologie (21, 481). Das Risiko, ein invasives Karzinom zu haben, beträgt für Frauen mit zytologisch ASC ungefähr 0.1-0.2% (566). Dabei scheinen postmenopausale Frauen mit ASC ein geringeres Risiko für CIN2/3 zu haben als prämenopausale (180, 264). Bei den meisten LSIL handelt es sich – v.a. bei jungen Frauen – um selbstlimitierende HPV-Infektionen (217). Bei 15-30% der Frauen mit LSIL-Zytologie lässt sich bei weiterer Evaluation CIN2 oder CIN3 nachweisen (124, 251, 315), bei weiteren 0.3% ein Karzinom. Gegen diese Daten sprechen die

Erfahrungen von Spitzer et al (505) und von Wright et al (566, 567). Spitzer et al (505) konisierten 29 Frauen mit zytologisch LSIL oder bioptisch CIN1 ohne zuverlässigen kolposkopischen Portiobefund und fanden in den 29 Konisaten nur 2 (7%) Fälle von CIN2/3 und kein invasives Karzinom. Wright et al (566) entnahmen den Daten der ALT-Studie, dass dem zytologischen Resultat LSIL entweder keine zervikale Läsion oder höchstens CIN1 zugrunde liegt. HSIL wird bei 0.45% der zytologischen Präparate gefunden. Bei diesem Resultat findet sich in 70-75% der Fälle bioptisch eine hochgradige Dysplasie (CIN2/3) und in 1-2% der Fälle ein invasives Karzinom (250, 481, 566). Bei der zytologischen Interpretation AGC liegt häufiger HSIL zugrunde als bei ASC-US (566). So lässt sich bei 10-39% der Fälle von AGC histologisch HSIL (plattenepithelial oder glandulär) nachweisen (250, 493). Das zytologische Resultat AIS ist assoziiert mit einem hohen Risiko für die Frau, ein AIS (48-69%) oder ein invasives zervikales Adenokarzinom (38%) zu haben (566). Der zytologische Nachweis von Endometriumzellen bei Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren kann ein Hinweis auf ein Endometriumkarzinom sein (164, 251).

Insigna et al (240) führten eine Untersuchung durch zum diagnostischen Nutzen der konventionellen Zytologie in den USA. Von 150'052 Frauen nahmen jährlich 294.7/1000 am Routinescreening teil. Die Detektionsrate zytologischer Anomalien betrug 14.9/1000 und zeigte eine deutliche Abhängigkeit vom Alter der Probandinnen, in dem sich der höchste Prozentsatz von ASC [4.7% (95% CI=3.9-5.5)] und von LSIL [3.7% (95% CI=3.0-4.5)] bei 15- bis 19-jährigen Frauen fand, während HSIL [0.6% (95% CI=0.4-0.8)] am häufigsten bei 20- bis 29-Jährigen gefunden wurde. Der Prozentsatz von Routinezytologien mit abnormem Resultat fiel mit dem Alter ab von 8.8% in der Altersgruppe der 15- bis 19-jährigen auf 4.6% bei den 40- bis 49-jährigen und auf 2.9% bei den 70- bis 79-jährigen Frauen ($p<0.0001$). Eine davon verschiedene Verteilung zeigten AGC (atypical glandular cell)-Abstriche, die bei 15-bis 24-jährigen Frauen nicht beobachtet wurden und anschliessend einen Anstieg zeigten bis zum Alter von 40 Jahren. Im Verlauf stieg der Anteil CIN2/3 (HSIL) oder Karzinom mit dem Schweregrad der Routinezytologie ($p<0.0001$) von 2.4% bei Frauen mit ASC auf 22.2% bei Frauen LSIL und auf 68.8% bei Frauen mit HSIL.

10. Die Validierung der Zervixzytologie

Der Vergleich von Zytologie mit der Histologie der korrespondierenden kolposkopisch gesteuerten Biopsie ist ein empfohlenes Vorgehen zur Prüfung der Leistungsfähigkeit der Zytologie und zur Qualitätskontrolle (250). Eine Einschränkung liegt darin, dass es sich dabei in der Regel um ein selektiertes Patientengut handelt, wenn die Kolposkopie nur bei Frauen mit abnormem zytologischen Resultat im Routine-Screening durchgeführt wird. Die Auswertung von Studien wird dadurch erschwert, dass die zytologischen Begriffe „adequate“ (definiert mit der Anzahl auswertbarer Zellen) und „satisfactory“ (aussagekräftig, definiert mit dem Vorhandensein einer endozervikalen Komponente) als gleichbedeutend geführt werden (152). Das zytologische Klassifikationssystem TBS2001 stützt ein adäquates Präparat nur auf die Zellzahl ab, und das Fehlen einer endozervikalen Komponente wird im Begleittext erwähnt. Auf die Bedeutung der Transformationszone für zytologische und histologische Resultate wiesen mehrere Autoren hin (207, 258, 533). Definiert werden Entnahmefehler (sampling errors) als korrekte Interpretation von Zytologie und Histologie, aber fehlender Übereinstimmung dieser Resultate, Interpretationsfehler als nicht korrekte Interpretation von Zytologie und Histologie

der Biopsie (152). Häufigste Gründe für qualitativ ungenügende konventionelle Präparate sind Überlagerungen mit Entzündungszellen, eitriges Exsudat, Zytolyse, spärliches Zellmaterial und Lufttrocknungsartefakte. Bei Dünnschichtpräparaten wird nur noch spärliches Zellmaterial als Grund für ein qualitativ ungenügendes Präparat genannt (557). Ursächlich kommen dafür ein Verdünnungseffekt durch Einbringen der Zellen in Flüssigkeit (371) oder die split-sample-Technik in Frage.

Zur Leistungsfähigkeit der konventionellen Zytologie publizierten Nanda et al (364) im Jahr 2000 eine Übersicht über 94 Publikationen, die als Referenzstandards Histologie, Kolposkopie oder Zytologie gewählt hatten und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Daten von 3 Publikationen über die LBC waren wegen mangelhafter Qualität nicht auswertbar. In dieser Literaturrecherche ergab sich für die konventionelle Zytologie eine Sensitivität zwischen 30 und 87% – andere Studien bestätigten 5-50% (132, 467) – und eine Spezifität zwischen 86 und 100%. Die Publikationen zeigen somit grosse Unterschiede in den Angaben zur Sensitivität und Spezifität der konventionellen Zytologie. Eine analoge Metaanalyse (165), die 59 Studien umfasste, fand für die konventionelle Zytologie eine mittlere Sensitivität von 58% und eine mittlere Spezifität von 69%. Eine weitere Metaanalyse ermittelte für die konventionelle Zytologie auf dem Niveau von LSIL+ eine Sensitivität in der Erfassung von histologisch bestätigter CIN2+ von 77% (95% CI=58-97%) (364). DiBonito et al (149) fanden für die konventionelle Zytologie eine Sensitivität von 76.3%, wobei die Sensitivitätsrate mit zunehmendem Grad der CIN anstieg (52.6% für CIN1, 82.6% für CIN2, 100% für CIN3+). Die Spezifität erreichte 93%, der PPV betrug 80.2% und der NPV 91.3%. Ein falsch-negatives Resultat ergaben 8.7% (59/681) der konventionellen Pap-Präparate, überwiegend bedingt durch Entnahmefehler. Dodd et al (152) fanden bei 223 nicht korrespondierenden Zytologie-Histologiepaaren in 64% der Fälle ursächlich einen Fehler im zytologischen Sampling. Die hohe Rate an Entnahmefehlern bestätigt auch die Untersuchung von Joste et al (258). Diesen Autoren (258) standen 56'497 Zervixzytologien zur Verfügung, wovon 1582 (2.8%) innerhalb von 2 Monaten nach Entnahme der Zytologie eine Biopsie oder endozervikale Curettage hatten. Davon wiesen 11% (175/1582, 0.3% aller Zytologien) eine Diskrepanz zwischen zytologischem und histologischem Befund auf. Diese Diskrepanz beruhte in 91% (159/175) der Fälle auf einem Entnahmefehler der Zytologie.

Das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zitiert in seinen Richtlinien von 2009 zum zytologischen Screening, dass Fehler im sampling und bei der Interpretation mit der Folge falsch-negativer Zytologien für 30% der jährlich neu diagnostizierten Zervixkarzinome verantwortlich sind (98).

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, zeigen damit die meisten Qualitätskontrollstudien zur Zervixzytologie, dass falsch-negativen Resultaten überwiegend Entnahmefehler zugrunde liegen. In den meisten dieser Fälle fehlen dysplastische Zellen auf dem Präparat trotz Vorliegen einer signifikanten Läsion der Zervix. Nur in einer grossen, 1991 publizierten retrospektiven Studie aus Thailand fand Pairwuti (391) für falsch-negative Zytologien ursächlich häufiger Interpretations- als Entnahmefehler. Unter den 4781 Fällen von Dysplasie und Karzinom betrug die Inzidenz falsch-negativer Pap-Resultate 1.5%, bedingt durch 38.6% Entnahmefehler und 61.4% Interpretationsfehler. Die Angaben zur Häufigkeit von Interpretationsfehlern sind in der Literatur ebenso unterschiedlich wie die Angaben zu Entnahmefehlern. So liessen sich in retrospektiven Analysen von initial als unauffällig befundenen Zytologiepräparaten von Patientinnen, die in der Folge an hochgradigen Läsionen (CIN2+) erkrankten, auf 29-80% dieser Präparate abnorme Zellen nachweisen, die dem initialen Screening entgangen wa-

ren (4, 152, 584). Die allgemein attestierte relativ tiefe Sensitivität der Zervixzytologie darf aber unter keinen Umständen vom Screening abhalten, weil diese dadurch kompensiert wird, dass die Transitzeit von der HPV-Infektion bis zum invasiven Karzinom in der Regel 10 Jahre übersteigt, so dass sich mit wiederholten Zytologien die zervikale Läsion diagnostizieren lässt (245, 584).

11. Das Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms

Das Screening dient dem frühzeitigen Erfassen von nicht-invasiven Vorstufen des Zervixkarzinoms, d.h. der Prävention des invasiven Zervixkarzinoms. Unterschieden wird zwischen primärer Prävention durch Vakzination gegen HPV und sekundärer Prävention durch Zytologie mit oder ohne HPV-Test. Vorausgesagt wird, dass die primäre Prävention erst in 15-20 Jahren Wirkung zeigen wird, was bedeutet, dass heute und in der nahen Zukunft die sekundäre Prävention im Vordergrund steht (98). Zur Zuverlässigkeit des sekundären Screenings wurde eine grosse Anzahl von Untersuchungen durchgeführt. Im Zentrum standen Angaben zur Sensitivität der Zytologie und zu methodeimmanenten Einschränkungen. Dies gilt auch für die Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien. So wiesen Stoler et al (512) darauf hin, dass Screeningprogrammen hohe Erwartungen an die Reproduzierbarkeit zytologischer Interpretationen zugrunde liegen, und dass die Interpretationen von Histologien Referenzstandards sind, aus denen praktische klinische Konsequenzen gezogen werden. Unbestritten haben periodisch entnommene Zytologien namhaft dazu beigetragen, die Mortalität an Zervixkarzinom zu senken. Ungeachtet dessen wird Kritik geübt an der Reproduzierbarkeit der Zervixzytologie. Falsch-negative Resultate können in der Praxis dazu führen, dass weiterreichende Untersuchungen zur Abklärung – wie Kolposkopie und gezielte Biopsie – unterbleiben. Doch auch die Kolposkopie und die histologische Interpretation von Biopsien unterliegen dem subjektiven Ermessen des Untersuchers (175, 332). Die Reproduzierbarkeit ist nicht gesichert, was zur Folge haben kann, dass bei derselben Befundkonstellation ein unterschiedliches klinisches Vorgehen gewählt wird. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit zytologischer und histologischer Befunde legten Stoler et al (512) aus der ALT-Studie 4948 Dünnschichtpräparate, 2237 Portiobiopsien und 535 LEEP-Präparate, die durch Pathologen an klinischen Zentren befundet wurden, den Pathologen der Pathology Quality Control Group (QC) an der John Hopkins University vor. Es zeigte sich, dass die QC-Pathologen insgesamt alle 3 Proben (Dünnschichtpräparate, Portiobiopsien und LEEP-Präparate) weniger schwer werteten als die klinischen Pathologen. Nicht unerwartet lag die grösste Diskrepanz in der Interpretation ASC-US in den Dünnschichtpräparaten, indem nur bei 43% der 1473 Präparate eine Übereinstimmung bestand, 38.6% der Präparate stuften die QC-Pathologen als negativ ein. Auch bei der zytologischen Interpretation HSIL fand sich nur bei 47.1% der Präparate Übereinstimmung, während die QC-Pathologen 27% der initialen HSIL-Präparate in LSIL und 22.6% in ASC-US zurückstuften. Auch bei den Interpretationen der histologischen Portiobiopsien war die Reproduzierbarkeit nicht besser als bei den Zytologien. Von 887 durch die klinischen Pathologen als CIN1 klassierten Histologien bestätigten die QC-Pathologen nur 42.1%, 41% wurden als negativ befundet. Übereinstimmung dagegen zeigte sich bei 90.8% der negativen Histologien und bei 76.9% der hochgradigen (CIN2+) Dysplasien. Auch bei den LEEP-Präparaten bestätigten die QC-Pathologen nur 43.8% der initialen CIN1-Interpretationen. Aufgrund dieser Daten betonen die Autoren (512), keine unrealistischen Anforderungen an die Reproduzierbarkeit von Zytologie und Histologie zu stellen.

In den USA wird das Screening mit Zervixzytologie durchgeführt, und bei zytologischem Nachweis von HSIL erfolgt die Überweisung zur Kolposkopie mit – falls erforderlich – kolposkopisch gesteuerter Biopsie. Bestätigt die Histologie CIN2+, folgt die Behandlung mit Ablation oder Exzision (vorwiegend LEEP), Kryotherapie oder seltener mit Messerkonisation.

In der Literatur werden zum Routinescreening mehrheitlich die folgenden vier Wege beschriftet:

- a) nur Zytologie
- b) Zytologie und Reflextestung auf HPV
- c) HPV-Test und bei HPV-Positivität Zytologie
- d) Zytologie und HPV-Test

ad a.) Nur Zytologie

Zum Stellenwert des Screenings nur mit Zytologie publizierten Soost et al (498) von der Technischen Universität München 1991 Daten zur Sensitivität, Spezifität und zu den prädiktiven Werten der Zervixzytologie auf der Basis von 748'871 Abstrichen von 277'842 Frauen über eine Zeitperiode von 10 Jahren. Einschlusskriterium für eine positive initiale Zytologie war die histologische Bestätigung innerhalb von einem Jahr und Einschlusskriterium für eine negative initiale Zytologie ohne histologische Überprüfung waren zwei negative Zytologien im Laufe von drei Jahren. Die Untersuchung ergab für die negative Zytologie einen prädiktiven Wert (NPV) von 99.8%; der prädiktive Wert einer positiven Zytologie (PPV) betrug für eine leichte bis mittlere Dysplasie (CIN1/2) 73.4%, für eine schwere Dysplasie (CIN3) 90.6%, für die Diagnose CIS oder mikroinvasives Karzinom 94.5% und für die Diagnose invasives Karzinom 95.5%. Insgesamt erreichte das zytologische Screening auf Zervixkarzinom eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 99.4%. Für leichte (CIN1) und mittlere (CIN2) Dysplasie lag die Sensitivität mit 78.1% wenig tiefer, für CIS und schwere Dysplasie mit 81.4% und für invasives Karzinom mit 82.3% leicht höher als die Sensitivität der Zytologie im Gesamtkollektiv.

Andere Untersucher attestierten der Zytologie im Routinescreening in der Detektion von CIN2+ eine Sensitivität von lediglich <50% (287, 409, 422, 465).

Mehrere Autoren (268, 314, 315, 572), die sich in Screeningprogrammen auf die Zytologie konzentrieren, betonen, dass das Ziel des Screening – nämlich das frühzeitige Erfassen und Behandeln von HSIL – nur erreicht werden kann, wenn auch geringgradige zytologische Anomalien (ASC-US, AGUS, LSIL) als richtungsweisend gewürdigt werden. Darauf wiesen Lonky et al (315) hin. Diese Autoren (315) führten 5585 Kolposkopien durch und deckten damit bioptisch 771 CIN2+ (Prävalenz 13.8%) und 13 invasive Karzinome (Prävalenz 0.23%) auf. Die Zytologie, welche die Indikation zur Überweisung zur Kolposkopie gab, zeigte nur bei 132 (17%) der 771 Fälle von CIN2+ und nur bei 5 (38%) der 13 Fälle von invasivem Karzinom HSIL oder ein Karzinom an, während 77% der CIN2+ und invasiven Karzinome diagnostiziert wurden im Anschluss an nur geringgradige zytologische Anomalien. Damit fand sich bei diesen selektionierten, zur Kolposkopie überwiesenen Patientinnen eine falsch-negativ Rate von 23% (3/13) für das zytologische Screening in der Identifikation eines bioptisch gesicherten Karzinoms. Die Autoren (315) ziehen aus diesen Daten den Schluss, dass auch Frauen mit nur minimalen zytologischen Anomalien kolposkopiert werden müssen, weil eine Wiederho-

lung der Zytologie unter Umständen zu einer Verzögerung der Diagnose einer signifikanten zervikalen Läsion führen könnte. Zur gleichen Schlussfolgerung führte die Untersuchung von Kinney et al (268). Diesen Autoren (268) standen die Zervixzytologien von 46'009 nicht schwangeren Frauen zur Verfügung. Die häufigste abnorme Pap-Interpretation war ASC-US mit 3.6%, gefolgt von LSIL (0.9%), AGUS (0.5%) und HSIL (0.3%). Nach kolposkopisch gesteuerter Biopsie wurde bei 235 Fällen histologisch CIN2+ nachgewiesen, davon 7.3% mit zytologisch ASC-US, 13.1% mit AGUS, 15.2% mit LSIL und 70.9% mit HSIL. An den histologisch dokumentierten HSIL (CIN2/3) hatte die zytologische Interpretation ASC-US mit 38.8% den grössten Anteil, gefolgt von HSIL (31.4%), LSIL (20.1%) und AGUS (9.7%).

Von 34'759 (76%) der Patientinnen in dieser Studie konnten die Daten altersspezifisch ausgewertet werden. Dabei zeigte sich, dass bei histologischem Nachweis von HSIL Frauen im Alter von >40 Jahren mit zytologischem Nachweis von ASC-US häufiger vertreten waren als jüngere (16.3% vs 8.3%), während die jüngeren <40-jährigen Frauen stärker vertreten waren in der Gruppe mit zytologischem Nachweis von LSIL (20.2% vs 9.4%). Aufgrund dieser Daten schätzten die Autoren (268), dass sich mehr als 2/3 (68.6%) der Fälle mit histologisch dokumentiertem CIN2+ aus der Gruppe mit minimalen zytologischen Anomalien (ASC-US, AGUS, LSIL) rekrutieren. Cox et al (123) fanden in ihrer Untersuchung, dass bei 6.9% (15/217) Frauen mit zytologisch ASC-US histologisch CIN2+ zugrunde liegt. Bei Wright et al (572) traf dies für 6.1% (11/181) Frauen zu, was mit den 7.3% in der Studie von Kinney et al (268) übereinstimmt. Bei zytologischem Nachweis von LSIL fanden Insigna et al (240) in 22.2%, Wright et al (572) in 18%, Lonkey et al (314) in 17% und Kinney et al (268) in 15.2% der Fälle histologisch eine zugrunde liegende HSIL.

Die zytologische Interpretation AGUS ist etwa 10 mal seltener als ASC-US (265), was erklärt, warum Informationen über AGUS seltener sind. Zur Korrelation der zytologischen Interpretation AGUS und der korrespondierenden Histologien führten Eddy et al (158) eine Untersuchung durch. Zur Verfügung standen 117'715 konventionelle Zervixzytologien, wovon 1117 (0.95%) AGUS aufwiesen, und 531 Histologien von Knipsbiopsien, endozervikalen Curettagen, Konisaten, Endometriumbiopsien und Hysterektomiepräparaten. Bei 191 (36%) dieser 531 Histologien wurden präinvasive (83%) und invasive (17%) Läsionen nachgewiesen. Bei 89% der präinvasiven Läsionen handelte es sich um plattenepitheliale Läsionen und bei 97% der invasiven Läsionen um glanduläre Läsionen. Damit waren glanduläre Läsionen häufiger invasiv, plattenepitheliale häufiger präinvasiv ($p<0.001$). 28 (5.3%) Patientinnen hatten Endometriumkarzinome, welche damit 88% der aufgedeckten invasiven Karzinome ausmachten. In der Publikation von Eddy et al (158) fanden sich Angaben zu 15 Publikationen aus den Jahren 1985-1996 mit einer Gesamtzahl von 3171 (26-620) Patientinnen mit AGUS und deren Korrelation zu histologischen Diagnosen. Diese Angaben lassen sich wie folgt zusammenfassen und vergleichen:

Autoren	AGUS	Biopsien	SIL	AIS	Adeno-Ca der Zervix	Endometrium-Ca
1985-1996	3171	1338 (42%)	488 (36%)	36 (2.9%)	17 (1.4%)	22 (1.8%)
Eddy et al	1117	531 (48%)	143 (27%)	10 (1.9%)	1 (0.2%)	28 (5.3%)

Aus dieser Publikation von Eddy et al (158) lässt sich ableiten, dass der zytologischen Interpretation AGUS eine hochgradige Läsion der Zervix zugrunde liegen kann und aus diesem Grund AGUS eine weitere Abklärung erfordert.

ad b.) Screening mit Zytologie und Reflextestung auf HPV

Das praktische Vorgehen bei Frauen mit zytologischem Nachweis von ASC-US oder LSIL ist nicht einheitlich. Einige Autoren beschränken sich auf wiederholte Zytologie, andere überweisen die Patientin zur Kolposkopie. Als Begründungen für diese unterschiedlichen Vorgehensweisen werden aufgeführt, dass sich die zytologischen Befunde ASC-US und LSIL zur Norm zurückbilden können, andererseits aber bekannt ist, dass sich persistierende Befunde von ASC-US oder LSIL in 5-15% der Fälle zu histologisch dokumentierten CIN2 oder CIN3 weiterentwickeln können (38). Aus diesem Grund ist es wichtig, diejenigen Frauen mit zytologisch ASC-US oder LSIL zu erfassen, die ein Risiko zur Weiterentwicklung zu CIN2/3 aufweisen.

Die Grundlage zu dieser Screeningstrategie lieferte die ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) (21). In dieser Studie werden drei verschiedene Strategien zum praktischen Vorgehen beim zytologischen Resultat ASC-US miteinander verglichen. Dazu wurden 3488 Frauen mit ASC-US in drei Äste randomisiert, nämlich:

1. Ast A: Direkte Überweisung zur Kolposkopie.
2. Ast B: HPV-Test und Dünnschichtzytologie und Überweisung zur Kolposkopie bei zytologischem Nachweis von HSIL.
3. Ast C: Konservatives Vorgehen mit Kontrolle der Zytologie und Überweisung zur Kolposkopie bei Nachweis von HSIL.

Die Frauen in allen drei Ästen wurden während 2 Jahren in Abständen von 6 Monaten kontrolliert und nach 2 Jahren kolposkopiert. Angeboten wurde LEEP bei der histologischen Diagnose CIN2/3 bei den halbjährlichen Kontrollen oder bei persistierend CIN1 bei der Abschlusskontrolle nach 2 Jahren. Endpunkt der ALT-Studie war die über 2 Jahre kumulative Diagnose CIN3. Ein weiteres Ziel war, CIN3 mit Kolposkopie und nicht mit Konisation zu finden (495). Diese kumulative Diagnose CIN3 betrug in allen 3 Ästen 8-9%.

Die drei Strategien unterscheiden sich in der Detektionsrate von CIN3 und der Rate an Überweisungen zur Kolposkopie:

Strategie bei ASC-US	Detektionsrate von CIN3 / 2 Jahre	Rate an Überweisungen zur Kolposkopie
Ast A	53.6%	100%
Ast B	72.3%	55.6%
Ast C	54.6%	12.3%

Die Detektionsraten beziehen sich auf das Niveau des zytologischen Nachweises von ASC-US. Um die Leistungsfähigkeit der Tests zu vergleichen, kombinierten die Autoren (21) den HPV-Test mit der Zytologie in Bezug auf die Vorhersage einer zugrunde liegenden CIN3. Dabei erreichte diese Kombination eine Sensitivität von 92.4% in der Detektion von Frauen mit CIN3. Die wiederholte Zytologie,

selbst auf dem Niveau von ASC-US, benötigte zwei Konsultationen, um eine ähnliche Sensitivität zu erreichen (95.4%) und führte bei 67.1% der Frauen zur Überweisung zur Kolposkopie.

Diese Studie (21) zeigte, dass bei zytologisch ASC-US die Triage mit HPV-Test mindestens ebenso sensitiv ist in der Detektion von CIN3, wie die unmittelbare Überweisung von ASC-US zur Kolposkopie, wobei nur bei der Hälfte der Frauen eine Überweisung zur Kolposkopie nötig ist. Die wiederholte Zytologie auf dem Niveau von ASC-US ist gleich sensitiv, benötigt aber zwei Konsultationen und führt letztlich zu mehr kolposkopischen Untersuchungen als die Triage mit HPV-Test.

Angaben zur Leistungsfähigkeit von Zytologie und HPV-Test in der umfangreichen Literatur lassen sich nur mit Einschränkungen vergleichen. Dies rührt daher, dass gewisse Studien

- unterschiedliche Altersgruppen einschliessen,
- nicht unterscheiden zwischen konventioneller und Dünnschichtzytologie,
- auf unterschiedlichem zytologischem Niveau basieren,
- unterschiedliche zytologische Klassifikationen anwenden: MünchenII, TBS2001 (wobei höhergradige Dysplasien mit CIN3+ oder mit CIN2+ definiert werden) oder eigene Klassifikationen in Studien aus den Niederlanden, z.B. Zielinski et al (583),
- nicht unterscheiden zwischen einmaliger und wiederholter Zytologie,
- den prädiktiven Werten eine unterschiedliche Beobachtungsdauer zugrunde legen.

Dennoch werden nachfolgend in Tab.2 aus einer Auswahl von Publikationen Angaben zu Sensitivität, Spezifität und den negativen prädiktiven Werten (NPV) von Zytologie und HPV-Test zusammengestellt. Die Angaben zu den positiven prädiktiven Werten (PPV) sind zu unterschiedlich, als dass sie tabellarisch zusammengestellt werden könnten. Aus diesem Grund werden zwei Studien herausgegriffen, die Angaben machen zu den positiven prädiktiven Werten von Zytologie und HPV-Test. Zunächst die Untersuchung von Sherman et al (476), welche 171 Frauen in drei Gruppen randomisierten, um das Risiko für CIN3 im 10-Jahres-Verlauf zu ermitteln. Randomisiert wurde in Zytologie auf dem Niveau ASC-US+, in positiver HPV-Test und in eine dritte Gruppe mit positivem Resultat beider Tests. Dabei zeigte sich, dass das kumulative Risiko, innerhalb von 10 Jahren CIN3 zu entwickeln, bei initial positiver Zytologie 33%, bei initial positivem HPV-DNA-Nachweis 64% und bei initial positiver Zytologie und positivem HPV-DNA-Nachweis 69% beträgt. Clavel et al (108) fanden, dass 7.7% (51/659) der Frauen mit initial positivem HPV-DNA-Test und 21.2% (51/241) der Frauen mit persistierend positivem HR HC2-Test innerhalb von 36 Monaten histologisch CIN2/3 nachweisen lassen, im Vergleich zu nur 0.08% (2/2432) bei initial HPV-DNA-negativen Frauen. Dabei ist bemerkenswert, dass diese zwei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose von CIN2/3 ebenfalls HPV-DNA-positiv waren.

Tabelle 2: Primäres Screening mit Zytologie und HPV-Test: Detektion von CIN2+

	HPV-Test	Zytologie	HPV-Test + Zytologie
Sensitivität	85.7-100%	33.8-99.0%	89-100%
Spezifität	60.2-96.7%	91.0-98.8%	90.0-95.7%
NPV	99.3-100%	99.1-99.8%	100%

Soost et al (498)	<i>Acta Cytol</i> 1991;35:8-14
Clavel et al (109)	<i>BJC</i> 1999;80:1306-1311
Nanda et al (364)	<i>Ann Intern Med</i> 2000;132:810-819
Schneider et al (465)	<i>Int J Cancer</i> 2000;89:529-534
Clavel et al (108)	<i>BJC</i> 2001;84:1616-1623
Zielinski et al (583)	<i>J Pathol</i> 2001;195:300-306
Petry et al (409)	<i>BJC</i> 2003;88:1570-1577
ALTS (21)	<i>Obstet Gynecol</i> 2003;188:1383-1392
Lörincz et al (318)	<i>Arch Pathol Lab Med</i> 2003;127:959-968
Cuzick et al (134)	<i>Lancet</i> 2003;362:1871-1876
Arbyn et al (15)	<i>J Natl Cancer Inst</i> 2004;96:280-293
Wright et al (570)	<i>Obstet Gynecol</i> 2004;103:304-309
Cuzick et al (133)	<i>Int J Cancer</i> 2006;119:1095-1101

Die Resultate der ALT-Studie bestätigte auch die Untersuchung von Ronco et al (434). Diese Autoren (434) fanden unter 845 HPV-negativen Frauen mit zytologisch ASC-US histologisch keine hochgradige Dysplasie. Dies unterstützt die Erfahrung beim Routinescreening, initial die Zytologie auszuwerten und bei ASC-US die Triage mit HPV-Test im Sinne der Reflextestung auszuführen. Dieser Screeningstrategie schliessen sich auch weitere Autoren (15, 38, 134, 322) an.

Auch die Metaanalyse von Arbyn et al (15), welche Publikationen aus den Jahren 1992-2002 erfasste, führte zum Schluss, dass der HC2-Test in der Detektion von CIN2+ bei Frauen mit zytologisch ASC-US die grössere Zuverlässigkeit (höhere Sensitivität, gleiche Spezifität) hat als die wiederholte Zytologie. Andere Untersuchungen wieder ergaben, dass die Spezifität des HC2-Tests in der Detektion von CIN2/3 tiefer liegt als die Spezifität der Zytologie, was damit erklärt wird, dass der HPV-Test manche transiente HPV-Infektion identifiziert, die nicht mit höhergradiger Dysplasie (CIN2/3) assoziiert ist (133, 134). Die Sensitivität des HC2-Tests in der Detektion von CIN2/3 ist aber höher als diejenige der Zytologie (133, 134).

ad c.) Routinescreening mit HPV-Test und bei HPV-positiven Frauen Triage mit Zytologie

Basierend auf der Erkenntnis, dass der HR HPV-Test am zytologischen Präparat in der Detektion von CIN2+ sensitiver, aber weniger spezifisch ist, als die Zytologie, führten Cuzick et al (134) die HART-Studie (HPV in Addition to Routine Testing) durch. Die Absicht bestand darin, den HPV-Test im primären Screening einzusetzen, um das praktische Vorgehen bei Frauen mit unauffälliger oder grenzwertiger (ASC-US) Zytologie festzulegen. In diese Multizenterstudie wurden 11'085 Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren eingeschlossen. Frauen mit grenzwertiger Zytologie (ASC-US) und HR HPV-positive Frauen mit normaler Zytologie wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde direkt der Kolposkopie zugewiesen, die andere in einem zeitlichen Abstand von 12 Monaten erneut überprüft mit HPV-Test, Zytologie und Kolposkopie. Die Studie zeigte, dass der HPV-Test in der Detektion von CIN2+ im Vergleich zur Zytologie sensitiver (97.1% vs 76.6%, $p=0.002$), aber weniger spezifisch (93.3% vs 95.8%, $p<0.001$) ist. Bei 825 randomisierten Frauen erwies sich ein exspektatives Vorgehen über die Dauer 12 Monaten als ebenso effektiv wie die direkte Überweisung zur Kolposkopie. Von den initial HPV-positiven Frauen, bei denen ein exspektatives Vorgehen gewählt wurde, waren 45% (73/164) mit normaler Zytologie und 35% (8/23) mit grenzwertiger (ASC-US) Zytologie nach 6-12 Monaten HPV-negativ. Bei diesen Frauen wurde keine CIN 2+ gefunden. Auch bei den initial HPV-negativen Frauen mit grenzwertigen (ASC-US, $n=211$) oder leichten (LSIL, $n=32$) Zellveränderungen liess sich keine CIN2+ nachweisen.

Aus den Resultaten dieser HART-Studie ziehen die Autoren (134) den Schluss, dass der HPV-Test bei >30-jährigen Frauen zum primären Screening geeignet ist und die Zytologie erst zur Triage HPV-positiver Frauen einzusetzen ist. Bei HPV-positiven Frauen mit normaler oder grenzwertiger Zytologie (ASC-US) ist es anschliessend ausreichend, die Tests (HPV + Zytologie) nach 12 Monaten zu wiederholen. Dieses Vorgehen vermag die Detektionsrate von CIN2+ zu verbessern ohne die Rate an Überweisungen zur Kolposkopie zu erhöhen.

Nach der 2003 erschienenen HART-Studie veröffentlichten Cuzick et al (133) 2006 Daten aus der Literatur von Studien aus Europa und Nordamerika, welche den HPV-Test zum primären Screening auf Zervixkarzinom anwandten. Eingeschlossen wurden über 60'000 Frauen. Sensitivität und Spezifität des HPV-Tests wurden verglichen mit der Routine-Zytologie für alle Fälle gemeinsam und nach Altersgruppen <35, 35-49 und 50+. Ermittelt wurde auch die altersspezifische Prävalenz von HR HPV. Der HPV-Test erwies sich in der Detektion von CIN2+ als sensitiver als die Zytologie (96.1% vs 53.0%), aber als weniger spezifisch (90.7% vs 96.3%). Die Sensitivität des HPV-Tests war in allen Studien gleich, diejenige der Zytologie dagegen sehr variabel. Die Sensitivität des HPV-Tests war auch in allen Altersgruppen gleich hoch, während die Sensitivität der Zytologie bei Frauen im Alter von 50+ Jahren höher war als bei jüngeren (79.3% vs 59.6%). Die Spezifität des HPV-Tests und diejenige der Zytologie nahmen mit dem Alter der Frauen zu. So war die Rate falsch-positiver Tests bei Frauen im Alter von ≥ 35 Jahren tiefer als in der Altersgruppe der 25-34-Jährigen (6% vs 3%). Dies traf, wenn auch in deutlich geringerem Mass, auch für die Zytologie zu (3% vs 4%). Die Rate positiver HPV-Tests bei Frauen ohne CIN2/3 war auch unterschiedlich in verschiedenen geographischen Regionen. Diese Untersuchung unterstreicht das Resultat der HART-Studie, nämlich den Stellenwert des HPV-Tests als alleinige Screening-Methode und den Einsatz der Zytologie erst bei Nachweis eines positiven HPV-Tests.

Aus dem Zentrum für Krebsprävention in Turin publizierten Ronco et al (434) die Daten eines Vorsorgeprogramms aus 9 Zentren in Italien [New Technologies for Cervical Cancer (NTLC) Study], welches fast 34'000 Frauen umfasste. Verglichen wurde in dieser randomisierten kontrollierten Studie die Leistungsfähigkeit der konventionellen Zytologie (n=16'658) mit derjenigen von Dünnschichtzytologie + HR HPV-Test in der Detektion von CIN2+. Diese Studie ergab, dass der alleinige HPV-Test bei Frauen im Alter von 35-60 Jahren in der Detektion von CIN2+ sensitiver war als die konventionelle Zytologie und dass die Prävalenz HPV-positiver Befunde anstieg mit dem Schweregrad der zytologischen Anomalie. So waren von den Frauen mit unauffälliger Zytologie 5.4% HPV-positiv, von denjenigen mit ASC-US 28.4%, von denjenigen mit LSIL 42.1% und von denjenigen mit HSIL 77.8%. Die Autoren (434) leiten aus diesen Daten ab, für das Screening prioritär den alleinigen HPV-Test durchzuführen mit anschliessend zytologischer Triage HPV-positiver Fälle.

Sasieni et al (444) wiesen 1996 nach, dass in England 47% der Frauen, die ein invasives Zervixkarzinom Stadium FIGO Ib1+ im Alter von unter 70 Jahren entwickelten, regelmässig an zytologischen Screening-Untersuchungen teilgenommen haben. Aufgrund dieser Erfahrung und den Erkenntnissen der HART-Studie (134) befürworten deshalb Sasieni und Cuzick (443) zum Screening zunächst den sensitiveren HPV-Test und zur Triage HPV-positiver Befunde die spezifischere Zytologie einzusetzen.

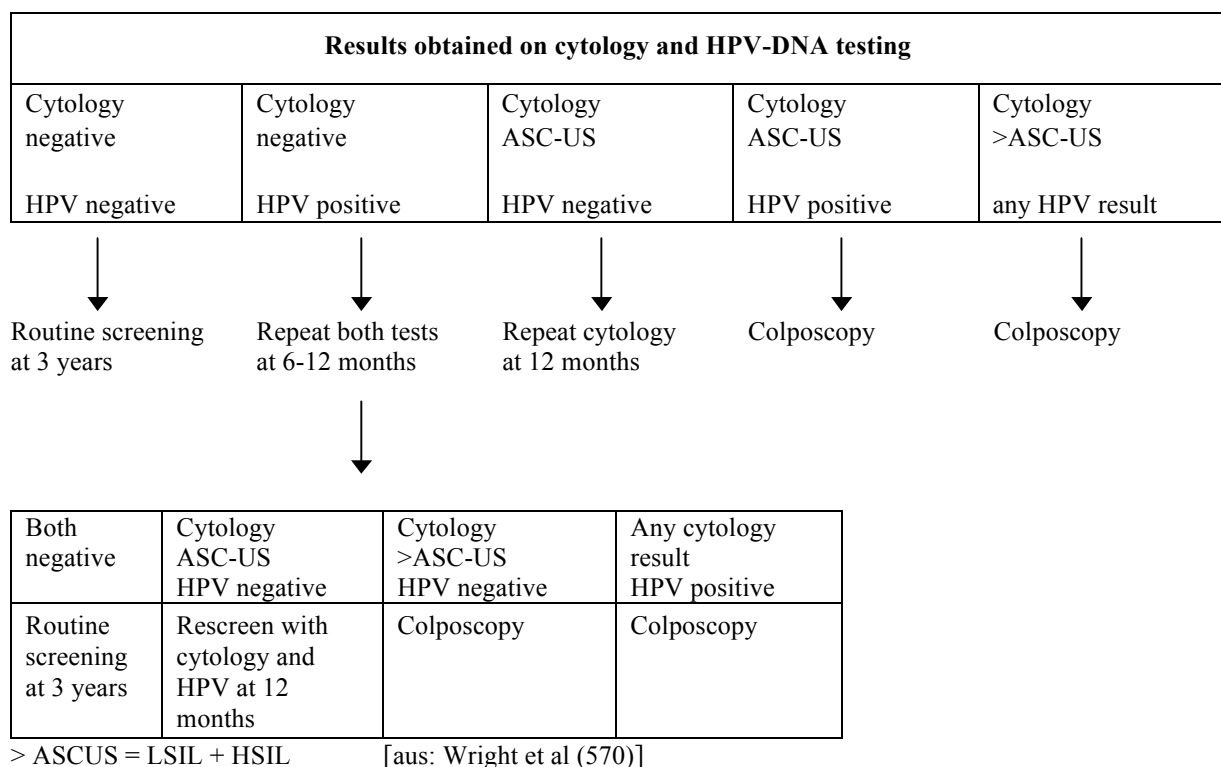
Weiter ist einer Stellungnahme der International Agency for Research on Cancer (IARC) zu entnehmen, dass ausreichend Evidenz dafür besteht, dass der HPV-Test die Inzidenz und die Mortalität von

Zervixkarzinomen senken kann und dass der HPV-Test mindestens so effektiv ist, wie die Zytologie (11, 235).

ad d.) Routinescreening mit Zytologie und HPV-Test

Wright et al (570) veröffentlichten 2004 die interimistischen Richtlinien zur Anwendung des HPV-Tests als Zusatz zur Zervixzytologie bei Screening-Untersuchungen. Grundlage bildete ein, vom National Institute of Health – National Cancer Institute, sowie von der ASCCP (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) und ACS (American Cancer Society) unterstützter Workshop in Tucson/AZ vom 22.-23.2.2003. Dieser Workshop führte zum Schluss, bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren zusätzlich zur Zytologie den HPV-Test im Screening zu empfehlen. Diese Empfehlung gibt auch die ACS (445). Der Vorteil der Kombination von HPV-Test und Zytologie liegt darin, dass der HPV-Test nicht nur Frauen mit aktueller Zervixläsion erfasst, sondern auch das Risiko einschätzen lässt, eine solche in Zukunft zu entwickeln, während die Zytologie mit ihrer hohen Spezifität nur die aktuelle Läsion erfassen kann.

Wright et al (570) publizierten 2004 ihren Algorithmus zum primären Screening auf Zervixkarzinom mit der Kombination von Zytologie und HPV-DNA-Test:



Diesem Algorithmus legten die Autoren (570) die Daten des primären Screenings von 36'142 Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren aus 7 Ländern zugrunde. Dabei erreichte der HR HPV-Test in der Detektion einer zugrunde liegenden CIN2+ eine Sensitivität von 85.7-100%. Im Erfassen von CIN3+ lag die Sensitivität noch höher. Ausserdem identifizierte der HR HC2-Test mehr Frauen mit CIN2+ als eine einmalige Zytologie. Die alleinige Zytologie erfasste eine zugrunde liegende CIN2+ mit einer breit gestreuten Sensitivität von 33.8-94.0%. Werden HC2-Test und Zytologie kombiniert angewandt, liegt die Sensitivität im Erfassen einer CIN2+ mit 92.2-100% (excl. 1 Publikation aus Südafrika mit einer Sensitivität von 87.0%) höher als die Sensitivität des alleinigen HR HPV-Tests. Der NPV für CIN2+

der Kombination von negativem HR HPV-Test und negativer Zytologie liegt zwischen 0.988 (Südafrika) und 0.988-1.000 in den anderen Ländern. (NPV 0.999 bedeutet: nur 1 von 1000 Frauen hat CIN2+).

Die Spezifität der Zytologie in der Detektion von CIN2+ liegt bei 94.5-98.8% [mit Ausnahme von Südafrika (87.9%) und China (77.8%)] und ist damit höher als die des HR HPV-Tests mit 93.4-96.7% (ohne Südafrika mit 81.8% und China mit 84.8%). Die Kombination von HC2-Test und Zytologie erreicht eine Spezifität in der Detektion einer zugrunde liegenden CIN2+ von 90.3-95.7% (ohne Südafrika mit 78.1% und China mit 69.5%).

Aufgrund dieser Daten der ALT-Studie empfahlen Wright et al (567) den zusätzlichen HPV-Test im Routinescreening bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren und unabhängig vom Alter bei zytologischem Nachweis von ASC-US. Übertragen andererseits Clavel et al (109) diese Empfehlung auf ihre 1999 publizierte Studie, so steigt der PPV des HC2-Tests von 13.4 auf 18.8%. Wird aber in Betracht gezogen, dass hochgradige zervikale Läsionen auch bei <30-jährigen Frauen vorkommen [9 von 34 Fällen (109)], so wird verständlich, dass Clavel et al (109) den HPV-Test zusätzlich zur Zytologie vorschlagen für das Screening von Frauen unabhängig vom Alter.

Auch Lörincz und Richart (318) befürworten aufgrund der Daten ihrer Literaturübersicht den, zur Zytologie zusätzlichen HPV-Test zum Routinescreening von Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren und unter gewissen Umständen, z.B. HIV-Positivität, auch bei jüngeren Frauen. Diese Literaturübersicht umfasst Studien mit je 1365-20'810 Frauen, insgesamt 77'000 Frauen und mehr als 1000 Fälle von CIN2/3 aus 4 Kontinenten und 11 Ländern.

In einer weiteren, in Costa Rica an 8554 Frauen durchgeführten Untersuchung, erreichte der HR HC2-Test in der Identifikation von Frauen mit CIN2/3 in den Altersgruppen ≥ 40 Jahre eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 94%. In der Altersgruppe der 18-30-Jährigen blieb die Sensitivität bei 93%, wohingegen die Spezifität auf 80% absank (453). Diese Unabhängigkeit der Sensitivität des HR HPV-Tests vom Alter der Frauen in der Identifikation von CIN2+ bestätigten auch Sherman et al (479) und Ratnam et al (422). Letztere aufgrund ihrer Erfahrungen an 2098 Frauen im Alter von 18-69 Jahren in Neufundland.

Rosario et al (435) führten eine prospektive Untersuchung durch zur Bedeutung des HR HC2-Tests bei ASC-US bei ≥ 50 -jährigen [mittleres Alter 56 Jahre (50-91 Jahre)] Frauen. Von den 762 ASC-US-Zytologien waren 105 (13.8%) HR HC2-positiv, und von diesen 105 Frauen konnten 63 über 6-26 Monate nach Erstuntersuchung verfolgt werden. In diesem Zeitraum liess sich bei 32 (50.8%) der 63 Frauen eine normale Zytologie, bei 31 (49.2%) eine auffällige Zytologie finden, nämlich 26 (41.3%) LSIL und 5 (7.9%) HSIL, die bioptisch bestätigt wurden. Die Autoren (435) schliessen aus diesen Resultaten, dass HR HC2-Test-positive Frauen mit zytologisch ASC-US der Verlaufskontrolle zu unterstellen sind, weil sich bei dieser Triage-Konstellation im Verlauf in 7.9% der Fälle eine hochgradige Dysplasie feststellen lässt. In der ALT-Studie (495) zeigten – wie bei Rosario et al (435) – rund 50% der Frauen mit ASC-US und positivem Nachweis von HR HPV in der Verlaufskontrolle SIL. In der ALT-Studie liessen bei dieser Triagekonstellation 27.5% der Frauen HSIL+ nachweisen. Bei Rosario et al (435) waren dies nur 7.9%. Dieser Unterschied lässt sich mit dem Alter der Probandinnen erklären. In der ALT-Studie betrug das mittlere Alter der Frauen 29 Jahre, bei Rosario et al (435) 56 Jahre und jüngere Frauen weisen eine höhere Prävalenz von HSIL auf als ältere. Den Nachweis, dass zytologische Anomalien in Verlaufskontrollen von zervikalen Abstrichen bei älteren Frauen seltener

sind als bei jüngeren, erbrachten auch andere Autoren. So verglichen Flynn und Rimm (180) den Verlauf von 150 Frauen im Alter von > 50 Jahren mit demjenigen einer Kontrollkohorte von Frauen im Alter von < 50 Jahren. Auch dabei zeigte sich, dass bei den älteren Probandinnen SIL (12.8%) und HSIL+ (4.8%) seltener waren als bei der jüngeren Kontrollgruppe (SIL 29.5%, HSIL+ 7.2%).

Weitgehend altersunabhängig ist der NPV des HPV-Tests bei Frauen mit geringgradigen zytologischen Anomalien (109, 123, 176, 322, 453, 583).

Die Bedeutung des HR HPV-Tests im primären Screening wird auch durch eine Kohortenstudie von Sherman et al (476) bestätigt, welche in Portland OR 23'000 Frauen während 10 Jahren verfolgten. In dieser Studie war HR HPV-Positivität deutlich assoziiert mit dem späteren Auftreten von CIN3. So betrug bei Frauen, welche zu Beginn der Studie positiv waren und welche bis zu 45 Monate beobachtet wurden, die kumulative Inzidenz bioptisch bestätigter CIN3+ 4.4% (95% CI=3.4-5.4). Bei Frauen dagegen, die zu Beginn der Studie HR HPV-negativ waren, betrug die kumulative Inzidenz von CIN3 nach 45 Monaten nur 0.24% (95% CI=0.2-0.3) und nach 10 Jahren nur 0.87%. Zu den gleichen Ergebnissen führte auch die Kohortenstudie von Schlecht et al (462).

Gegen ein zusätzliches Screening mit HPV-Test sprechen sich die deutschen Autoren Lellé et al (306) bei zytologischem Dysplasieverdacht und Böhmer et al (52) bei PapIIID (umfasst CIN1 und CIN2) aus.

Lellé et al (306) basierten auf den Daten von 444 Frauen, davon 30.6% mit zytologischem Verdacht auf Dysplasie (PapIIID und IVa). 194 Frauen wurden histologisch abgeklärt, davon 55 der 93 mit Pap IIID. 182 (41%) der 444 Patientinnen waren HR HPV-positiv. Zugeordnet zu einzelnen zytologischen Befunden (MünchenII) fanden die Autoren (306) folgenden HR HPV-Prävalenzen:

Zytologischer Befund	HR HPV Prävalenz
Unauffällig (PapI, II)	27%
Unklar (PapIIw)	29%
(PapIII)	47%
Verdacht auf Dysplasie (PapIIID)	72%
(PapIVa)	93%
Verdacht auf Malignität (PapV)	77%

Auf Grundlage dieser Daten berechneten die Autoren (306) die Sensitivität und Spezifität der Zytologie und des HPV-Tests in der Detektion von höhergradigen Dysplasien oder Karzinomen:

	Zytologie	HPV-Test
Sensitivität	86%	95%
Spezifität	67%	61%

Wesentliche Schlussfolgerung aus dieser Studie war für die Autoren (306), dass bei PapIVa über 90% HR HPV-positiv sind, was den HPV-Test bei PapIVa in Frage stellt. Andererseits sind bei der Konstellation PapIVa und negativem HR HPV-Test eine höhergradige Dysplasie oder ein Karzinom nicht auszuschliessen.

Solche falsch-negative HPV-Test-Resultate sind bekannt. So fanden Jastonia et al (248) bei histologisch dokumentierter CIN2/3 eine Rate falsch-negativer HR HPV-Tests von 4.5%, wahrscheinlich begründet durch zu geringe Materialmengen. Bei Lellé et al (306) war eine Patientin mit PapIVa und Mikrokarzinom im Konisat HR HPV-negativ und bei 23% der Patientinnen mit PapV fiel der HR HPV-Test ebenfalls negativ aus. Bei Chatterjee et al (102) zeigten 27% der Zervixkarzinome negative HC2- oder PCR-Tests.

Es sind aber auch falsch-positive Testresultate bekannt. So zeigten bei Lellé et al (306) von 9 wegen PapIIID mit positivem HR HPV-Test durchgeführten Konisationen 6 eine unauffällige Histologie und 3 CIN1. Auch Terry et al (526) fanden eine Rate falsch-positiver HPV-Tests von bis zu 8.3%. Ursächlich für falsch-positive HR HPV-Tests ist vermutlich eine Kreuzreaktion mit LR HPV-Typen.

Böhmer et al (52) zogen in ihre Studie 226 Frauen mit rezidivierend PapIIID ein. Bei 49 (21.7%) dieser 226 Frauen wurde histologisch CIN3 oder CIS nachgewiesen. Die Prävalenz von HR HPV war bei diesen 226 Frauen mit rezidivierend PapIIID hoch und lag bei 79.2%. Für das Zugrundeliegen einer CIN3 oder eines CIS bei rezidivierend PapIIID erreichte der HR HPV-Test eine Sensitivität von 95.9%, eine Spezifität von 24.5%, einen PPV von 26.3% und einen NPV von 95.7%.

Bei der Interpretation dieser Daten gilt es zu beachten, dass in Deutschland CIN1/2 kontrollbedürftig und erst CIN3, CIS therapiepflichtig sind, was in den USA bereits für CIN2 gefordert wird. Auf dieser Grundlage erklärt die hohe HR HPV Prävalenz bei CIN2 (83.7%) die tiefe Spezifität von nur 25.4% und den tiefen PPV von 26.3% des HR HPV-Tests bei der Detektion von CIN3 und CIS bei Frauen mit rezidivierend PapIIID. Dies bedeutet, dass sich der HR HPV-Test wegen der hohen HR HPV Prävalenz bei CIN1 (64.7%) und bei CIN2 (83.7%) bei Patientinnen mit rezidivierend PapIIID nicht eignet, zu unterscheiden zwischen kontrollbedürftig in Abständen von 3 Monaten und abklärungspflichtig mit Konisation. Von klinischer Bedeutung dagegen ist der hohe NPV von 95.7%, was bedeutet, dass ein negativer HR HPV-Test bei Patientinnen mit rezidivierend PapIIID eine therapiepflichtige CIN3 ausschließt.

Aus diesen Angaben zum Screening auf Zervixkarzinom mit Zytologie und HPV-Test und aus Angaben zum zeitlichen Ablauf und zur Dauer des Screenings im ACOG Practice Bulletin 109 (98) sowie aus Angaben von Wright et al (570) lässt sich für die Praxis ableiten:

Ohne additiven HPV-Test:

- Beginn des Screenings im 21. Altersjahr.
- Screeningintervall von 2 Jahren bei Frauen im Alter von 21-29 Jahren.
- Stopp der zytologischen Kontrolle bei Frauen im Alter von 65 Jahren (U.S. Preventive Services Task Force) oder 70 Jahren (ACS) unter der Voraussetzung von ≥ 3 negativen Zytologien in Folge während 10 Jahren.
- Screeningintervall von 3 Jahren bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren mit 3 vorausgegangenen negativen Screening-Tests und ohne Anamnese von CIN2/3 und ohne Risiken für Zervixkarzinom.
- Bei Frauen mit Status nach totaler Hysterektomie aus benigner Indikation und ohne Anamnese von CIN2/3 keine weitere zytologische V-Pap-Kontrolle.

- Jährliche Kontrolle bei Frauen nach totaler Hysterektomie wegen CIN2/3.
- Jährliche Kontrolle bei Frauen nach Therapie wegen CIN2/3 während mindestens 20 Jahren (Patientinnen nach Konisation).
- Für Frauen, die geimpft sind gegen HR HPV 16/18, gelten die gleichen Regeln.

Unter Einbezug des additiven HPV-Tests:

- Der zusätzliche HPV-Test ist nur sinnvoll bei Frauen im Alter ≥ 30 Jahre.
- Zu beachten gilt es, dass der HPV-Test additiv zur Zytologie zum primären Screening von Frauen erst im Alter von ≥ 30 Jahren empfohlen wird. Andererseits ist der HPV-Test bei zytologischem Nachweis von ASC-US unabhängig vom Alter der Frau als Reflextestung vorzunehmen (479, 566, 570).
- Bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren mit negativer Zytologie und negativem HPV-Test erfolgt die nächste Kontrolle nicht vor 3 Jahren.
- Bei der Konstellation Zytologie negativ und HPV-Test positiv beträgt die Prävalenz von CIN2+ nach 6 Monaten nur 4.2% und 60% der initial HR HPV-positiven Frauen haben nach diesem Zeitraum einen negativen HPV-Test (108), d.h. bei der Konstellation Zytologie negativ und HPV-Test positiv muss die Frau nicht direkt zur Kolposkopie überwiesen, sondern eine Kontrolle beider Tests nach 6-12 Monaten angeordnet werden. Ist dann einer der beiden Tests positiv, erfolgt die Kolposkopie.

Kontrollintervalle von 2 und 3 Jahren erwiesen sich auch als effektiv in der 2006 publizierte epidemiologische Studie von Canfell et al (85), in welcher die Auswirkungen des Zervixkarzinom-Screenings in Australien und England miteinander verglichen werden. In Australien wurde das organisierte Screening 1991 eingeführt für sexuell aktive Frauen im Alter von 18-69 Jahren mit einem empfohlenen Screening-Intervall von 2 Jahren. In England wurde das organisierte Screening 1988 für Frauen im Alter von 20-64 Jahren eingeführt mit einem empfohlenen Screening-Intervall von 3 Jahren. 2001 war die Teilnahmerate in beiden Ländern gleich mit 88% in Australien und 90% in England. Für Frauen mit negativem Screening-Resultat betrug die Zeitspanne bis zum nächsten Screening in Australien 27 Monate, in England 38 Monate. Nach 39 Monaten waren in beiden Ländern gleich viele (74%) erneut gescreent und nach 60 Monaten beteiligten sich in Australien 81%, in England 94% der Frauen. Im Zeitintervall zwischen 1991-93 und 1998-2000 nahm die Inzidenz des Zervixkarzinoms bei Frauen im Alter von 20-69 Jahren in beiden Ländern um je 33% und die Mortalität an Zervixkarzinom ebenfalls in beiden Ländern um je 36% ab. Die Autoren (85) ziehen aus dieser epidemiologischen Studie den Schluss, dass nach Einführung des organisierten Screenings die Inzidenz des Zervixkarzinoms und die Mortalität in beiden Ländern gleich zurück ging, und die empfohlenen Screening-Intervalle von 2 Jahren in Australien und von 3 Jahren in England gleich effektiv sind.

Die Promotoren des HPV-Tests als additive Screeningmethode oder zur Reflextestung sahen sich konfrontiert mit der Frage vermehrter Kosten. Dazu zeigte eine Computersimulation im Modell bei Kombination eines zytologischen Abstrichs mit einem HPV-Test bereits bei zweijährigem Screening-Intervall erniedrigte Kosten pro qualitätsadjustiertes Lebensjahr. Zusätzliches risikoadaptiertes Screening könnte diese Kosten weiter reduzieren. Ausserdem sollte eine Verlängerung des Screening-Intervalls

innerhalb eines organisierten Programms zu einer Erhöhung der Teilnahmeraten führen (278). Der HPV-Test erwies sich auch als kostengünstig bei Frauen mit ASC-US (15, 288) und als geeignet zur Kontrolle von Fällen mit nicht-aussagekräftiger Kolposkopie (547).

12. Richtlinien zum praktischen Vorgehen bei abnormer Zervixzytologie

In Bezug auf praktisches Vorgehen bei abnormer Zervixzytologie zeigt die ältere und neuere deutsche und englische Literatur Unterschiede. Während TBS2001 und die Empfehlungen der SGGG 2004 Version 2.4 die Kolposkopie, allenfalls erweitert durch kolposkopisch gesteuerte Biopsie der Konisation obligat vorangestellt, empfiehlt z.B. Remmele (425) in seinem 1997 erschienen Lehrbuch bei PapIIID mit Persistenz über die Dauer von einem Jahr die Konisation vorzunehmen. Auch bei PapIVa, IVb und V ist eine sofortige Abklärung durch Konisation vorzunehmen. Lellé (306) macht mit Hinweis auf methodeimmanente Probleme der Kolposkopie darauf aufmerksam, dass im deutschen Sprachraum die erweiterte Kolposkopie nicht mit der gleichen Konsequenz durchgeführt wird, wie dies in den USA gefordert wird und nach Bonnez (58) ist es nicht korrekt, die Histologie gegenüber der Zytologie als optimalen Standard zu betrachten, sondern beide Techniken müssen kombiniert werden, um zur Diagnose zu gelangen und die geeignete Therapie abzuleiten. Eine abnorme Zervixzytologie zeigt an, dass möglicherweise eine progressive Neoplasie zugrunde liegt.

Mögliche Prozedere bei abnormer Zytologie sind:

- Wiederholte Zytologie
- HPV-Test
- Kolposkopie
- Kolposkopisch gesteuerte Biopsie
- Exzision der Transformationszone

Die ECC (endozervikale Curettage) ist indiziert bei nicht aussagekräftiger Kolposkopie oder bei Verdacht auf endozervikale Läsion.

Jordan et al (255) veröffentlichten 2008 den ersten Teil der Europäischen Richtlinien zum klinischen Vorgehen, wenn im Rahmen der Vorsorge eine abnorme Zervixzytologie gefunden wird. Zur Nomenklatur halten diese Autoren (255) fest, dass für die Klassifikation der Zytologie das Bethesda-System TBS2001 und für die Histologie von Biopsien die CIN-Klassifikation anzuwenden sind. Die bei bestimmten Indikationen als obligat erachtete Kolposkopie muss feststellen, von wo die abnormen Zellen stammen und zur Entscheidung führen, ob eine Therapie notwendig ist. Wenn eine Therapie erforderlich ist, muss diese individuell auf die Patientin abgestimmt werden.

Ausführliche, graphisch dargestellte Algorithmen zum praktischen Vorgehen bei abnormen Befunden der Zervixzytologie finden sich u.a. bei Wright et al (566), bei Meisels und Morin (335), bei Ikenberg und Börsch (238), sowie in den Guidelines SGGG 2004 Version 2.4 und in der überarbeiteten Fassung (Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau 2005;45:44-55).

Nachfolgend werden die Empfehlungen von Wright et al (566), der SGGG 04/2004, von Jordan et al (255) und von Bonneze (58) tabellarisch zusammengefasst. Für gewisse zytologische Befunde werden teils mehrere Möglichkeiten des praktischen Vorgehens zur Abklärung angegeben (Tab.3).

Tabelle 3: Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei abnormer Zervixzytologie.

	Wright et al (566) ASCCP Konferenz 2001	SGGG 04/2004	Jordan et al (255)	Bonneze (58)
ASC	<p>ASC-US:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei LBC: HR HPV-Test 2 zytologische Kontrollen ad Kolposkopie <p>ASC-H:</p> <ul style="list-style-type: none"> obligate Kolposkopie: Therapie nur bei Nachweis von CIN2+ 	<p>(gemäss ALTS)</p> <p>ASC-US:</p> <ul style="list-style-type: none"> direkte Kolposkopie zytologische Kontrolle alle 4-6 Monate, bis 2 normale Abstriche vorliegen HPV-Test präferiert <ul style="list-style-type: none"> HR HPV negativ: Kontrolle in 12 Monaten HR HPV positiv: Kolposkopie <p>ASC-H:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unmittelbar Kontrolle: Bei Bestätigung von ASC-H: Konisation <p>Glanduläre Läsion: Kolposkopie + CK-Curettage. Wenn negativ, so Sonographie, Hysteroskopie + fract Cur, Laparoskopie.</p> <p>AIS, AGC favor Neoplasia: Kolposkopie: Wenn Ca ausgeschlossen ist: Konisation + CK-Curettage. Fract Cur bei Alter ≥ 35 Jahre und bei Blutungsanomalien.</p>	<p>ASC-US:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reflextestung auf HPV <ul style="list-style-type: none"> HR HPV negativ: Kontrolle in 12 Monaten HR HPV positiv: Kolposkopie CIN2+: Abklärung Keine CIN: Kontrolle in 12 Monaten Kontrollzytologie in 6-12 Monaten. <ul style="list-style-type: none"> normale Zytologie: Routine erneut ASC-US: Kolposkopie Kolposkopie bei fehlender Compliance oder Risikofaktoren. Wenn keine CIN: Kontrolle in 1 Jahr. <p>ASC-H: Ad Kolposkopie.</p> <p>Glanduläre Läsion: AGC: sofort abklären: Kolposkopie + fract Cur.</p> <p>AIS, AGC favor Neoplasia mit negativer Kolposkopie: Konisation und CK Cur/fract Cur.</p>	<p>ASC-US:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reflextestung auf HPV. <ul style="list-style-type: none"> negativ: Routine positiv: Kolposkopie/ Biopsie

		AGC-NOS: Differential-Kolposkopie. Wenn negativ, Kontrolle in 3 Monaten.		
LSIL	Keine Triage mit HPV-Test (23). HPV-Test nur zum Nachweis der persistierenden Infektion.	Keine Triage mit HPV-Test. Kontrolle alle 6 Monate bis 3 Abstriche normal sind. Indikationen für Konisation: <ul style="list-style-type: none"> • Persistenz von LSIL über 2 Jahre • Persistenz < 2 Jahre und Karzinophobie, Risikofaktoren usw. 	Keine Triage mit HPV-Test. HPV-Test nur bei älteren Frauen. Kontrolle alle 6 Monate bis 2 Abstriche normal sind. Bei Nachweis von ASC-US + ad Kolposkopie.	Kolposkopie + Biopsie: Bei Nachweis von CIN1 (bestätigt LSIL): Kolposkopisch-zytologische Kontrolle wegen des Risikos (ca. 30%) eines Übergangs in CIN2/3.
HSIL	Kolposkopie und Biopsie. Kein HPV-Test.	Zytologie wiederholen. Kein HPV-Test. Kolposkopie + Biopsie und/oder CK Cur. Indikationen für Konisation: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht aussagekräftige Kolposkopie (Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht vollständig einsehbar). • Zytologisch/histologisch endozervikal CIN2/3 nachweisbar. • Zytologisch und/oder kolposkopisch Verdacht auf Invasion. • Signifikante Diskrepanz zwischen Zytologie (HSIL), Kolposkopie und Histologie. • Zytologischer Verdacht auf Atypie des Zylinderepithels (glanduläre Läsion: AGC-favor neoplasia, AIS). Fract Curettage. • Biopsie mit Mikroinvasion 	Kolposkopie + Biopsie. Keine wiederholte Zytologie, kein HPV-Test. Bei Nachweis von CIN2/3: Exzision der Transformationszone. Konisation.	Kolposkopie + Biopsie. Bei Nachweis von CIN2/3 bis invasives Karzinom: Messerkonisation.

13. Zur Verlaufskontrolle abnormer zytologischer Befunde

Die Zuverlässigkeit von Verlaufskontrollen nach Bekanntwerden einer abnormen Zervixzytologie ist nicht gesichert. Dazu publizierten Jones und Noris (251) im Jahr 2000 die Daten einer Verlaufsstudie auf der Basis von 16'132 Fällen aus 306 Laboratorien. Festzustellen war, dass innerhalb von 6 Monaten bzw. 1 Jahr ein unterschiedlicher Anteil von Frauen nachkontrolliert wurden. Bezogen auf den zytologischen Ausgangsbefund waren dies:

Kontrollen nach	Zytologischer Befund			
	Vd. a. Karzinom	HSIL	LSIL	IGL
6 Monaten	82.2%	82.4%	71.9%	74.7%
1 Jahr	85.6%	87.2%	82.7%	84.9%

In dieser Studie (251) wurden bei zytologischem Nachweis von HSIL nur bei 59% der Patientinnen die Kolposkopie vorgenommen, dagegen bei fast 10% dieser Patientinnen lediglich die Zytologie wiederholt. Als erste Massnahme wurde die Kontrollzytologie auch bei fast 9% der Patientinnen mit initial zytologischem Verdacht auf Zervixkarzinom durchgeführt. Von den Frauen mit zytologisch LSIL wurden 47.6% direkt der Kolposkopie überwiesen und 28% nach 4-6 Monaten kontrolliert. Letzteres ist zu hinterfragen, weil der Nachweis erbracht wurde, dass bei 18% der LSIL-Befunde bioptisch CIN2/3 und bei weiteren 0.3% ein Karzinom zugrunde liegt (250). Nachkontrollen von LSIL sind auch deshalb kritisch, weil der zytologische Befund progredient sein kann (3, 291), eine falsch-negative Kontrollzytologie nicht ausgeschlossen ist und sich in der Untersuchung von Alanen et al (3) 33% der Patientinnen der Nachkontrolle entzogen.

Neben dem Screening ist somit auch die Nachkontrolle abnormer zytologischer Befunde ein kritisches Element in der Prävention des Zervixkarzinoms (251).

14. Der Stellenwert der wiederholten Zytologie vor der Konisation

In der Literatur finden sich keine Publikationen, die Zytologien vor der Konisation entnahmen, wohl aber ausreichend Angaben zum Stellenwert einer zusätzlichen Zytologie vor der Kolposkopie, weshalb zum Vergleich der eigenen Daten auf diese Publikationen zurückgegriffen wird. In den USA wird die Kolposkopie nur bei abnormem Zytologiebefund (referral smear, RS) durchgeführt (291). Gesucht wird der potentielle Nutzen der wiederholten Zytologie zum Zeitpunkt der Kolposkopie (colposcopic smear, CS). Dieser Nutzen wird dann als positiv gewertet, wenn der CS das praktische Vorgehen bei der einzelnen Patientin beeinflusst, indem er eine weiter fortgeschrittene Läsion anzeigt als die Histologie der Biopsie. Zervikale Läsionen können u.U. in kurzer Zeit progredient oder regredient sein. Es ist deshalb davon auszugehen, dass das Resultat einer – zum Zeitpunkt der Kolposkopie entnommenen – Zytologie (colposcopic smear, CS) eher mit der Histologie der kolposkopisch gesteuerten Biopsie übereinstimmt als das Resultat einer Zytologie, die Wochen oder sogar Monate vor der kolposkopischen Abklärung entnommen wurde (referral smear, RS). Zu dieser Thematik und insbesondere um herauszufinden, ob der CS einen Einfluss ausübt auf das praktische Vorgehen bei der einzelnen Patientin, führten Young et al (577) eine Untersuchung an 414 Patientinnen durch. Zur Verfügung standen die Resultate von 414 CS und von 165 RS. Bei 67 (41%) dieser 165 vergleichbaren Fälle wichen die Resultate von CS und RS voneinander ab. Diese Differenz ist statistisch signifikant ($p < 0.001$) und basiert auf der Nullhypothese, dass die Resultate in allen 165 Fällen übereinstimmen müssen. Das mittlere Zeitintervall zwischen RS und CS betrug 3.6 Monate (0.25-22 Monate). Von diesen 67 diskrepanten Abstrichen stimmte der CS in 32 Fällen, der RS in 22 Fällen mit der Histologie der Biopsie überein und in 13 Fällen wichen sowohl der RS als auch der CS von der Histologie ab. Bei 46 der 67 diskrepanten Fälle war der CS tiefer klassiert als der RS. Der Grund dafür ist unklar. Möglich ist, dass

im Zeitintervall zwischen RS und CS Regression häufiger ist als Progression. 70% (286/414) der CS und 62% (100/165) der RS stimmten mit der Histologie der Biopsie überein. 83% (344/414) der CS und 79% (130/165) der RS zeigten \leq LSIL. Von diesen \leq LSIL-Zytologien liessen 12% (43/344) der CS und 13% (17/130) der RS histologisch in der Biopsie HSIL nachweisen. Bei 10 von 15 Patientinnen mit histologisch gesicherter HSIL zeigte sowohl der RS als auch der CS nur \leq LSIL. Das bedeutet, dass der RS und der CS den Schweregrad einer zervikalen Läsion mit gleicher Häufigkeit unterschätzen. Ausserdem leiten die Autoren (577) daraus ab, dass das praktische Vorgehen mit kolposkopischer Abklärung bei Patientinnen mit zytologisch LSIL und HSIL identisch sein muss. 2.7% (11/414) der CS mit HSIL liessen bioptisch keine HSIL nachweisen. 9 dieser 11 Fälle von HSIL im CS zeigten in der Histologie LSIL und 2 normales Epithel. Entscheidend war, dass 1.2% (5/414) der CS mit HSIL, die histologisch initial einen unauffälligen Befund ergaben, in später entnommenen Biopsien HSIL nachweisen liessen. Nur in diesen 5 Fällen (1.2%) trug der CS zum praktischen Vorgehen im Sinne von konsequenten Nachkontrollen bei. Als Grund für die initial falsch-negativen Histologien vermuten die Autoren (577), dass die Entnahme des CS das Zervixepithel schädigt oder Blutungen auslöst, was die Kolposkopie erschwert. Die Frage, ob der Vorteil des CS (Indikation zur konsequenten Nachkontrolle in 1.2% der Fälle) den potentiellen Nachteil falsch-negativer Histologien aufwiegt, lassen die Autoren (577) offen. Sie weisen aber auf das Risiko hin, das die Wiederholung der Zytologie (CS) zur Kontrolle einer vorangegangenen, nicht normalen Zytologie (RS) in sich birgt, weil ein normales Resultat (CS) einerseits falsche Sicherheit vermitteln kann und andererseits ein abnormes CS-Resultat keine neuen Informationen gibt.

Auch Spitzer et al (506) kommen aufgrund ihrer Untersuchung an 2830 Patientinnen zum Schluss, dass der CS nur geringe Informationen zum Krankheitsprozess beiträgt und deshalb abzulehnen ist. In dieser Studie stellte der CS bei 31 (1.1%) Patientinnen die Indikation zur Konisation und bei weiteren 44 (1.6%) die Indikation zu besonders sorgfältiger Nachkontrolle, wobei auch bei Verzicht auf den CS kein Zervixkarzinom verpasst worden wäre. Zur gleichen Einschätzung des Stellenwertes des CS kamen auch Panos et al (392) aufgrund ihrer Untersuchung an 718 Patientinnen. In dieser Untersuchung zeigte der CS (n=99) eine höhere Rate falsch-negativer Zytologien (19.1% vs 1.1%), eine geringere Sensitivität (56.8% vs 97.6%), aber einen höheren PPV (92.6% vs 83.6%) als der RS (n=619). Aufgrund des CS änderte das klinische Vorgehen nur bei 2% (2/99) der Patientinnen, wobei diese 2 Patientinnen in der Folge kein Karzinom entwickelten und nur bei 1% (1/99) der Patientinnen wurden aufgrund des CS sorgfältige Nachkontrollen indiziert. Die höhere Rate falsch-negativer Zytologien des CS (19.1% vs 1.1%) führen die Autoren (392) auf die Abstrichtechnik zurück, nachdem bei 94.7% der CS ein Entnahmefehler eruiert wurde. Möglicherweise wurde der CS besonders vorsichtig entnommen, um eine Epithelschädigung zu vermeiden mit der Folge einer Beeinträchtigung der kolposkopischen Untersuchung.

Jones und Novis (250) veröffentlichten 1996 Daten aus 348 Laboratorien zur Korrelation von Zytologie und Biopsie. In diese vergleichende Untersuchung wurden 22'439 Zytologie-Biopsie-Paare eingeschlossen. 75% (16'705/22'334) der Zytologien wurden innerhalb von 3 Monaten vor der Biopsie (RS) und 25% (5629/22'334) zum Zeitpunkt der Biopsie (CS) entnommen. Die Untersuchung zeigte zunächst, dass die Sensitivität der CS signifikant tiefer (76.1% vs 93.5%, $p < 0.001$), die Spezifität aber signifikant höher (83.7% vs 52.9%, $p < 0.001$) war verglichen mit dem RS. Weiter fand sich umso eher eine positive Histologie je höher die Zytologie klassifiziert war. Auf diese höhere Sensitivität der Zy-

tologie bei hochgradigen epithelialen Läsionen wiesen auch Soost et al (498) und DiBonito et al (149) hin. Andererseits wurden bei Anwendung konventioneller Abstriche bei invasiven Zervixkarzinomen häufiger falsch-negative Befunde erhoben als bei CIN, was darauf zurückgeführt wird, dass Epithelzellen durch Entzündung und Zelldetritus verdeckt werden und Details schwieriger zu beurteilen sind (152).

Um den klinischen Nutzen eines CS bei LSIL im RS in Erfahrung zu bringen, werteten Husain et al (231) die Daten von 189 Patientinnen aus. Diese Studie zeigte, dass statistisch kein Unterschied ($p > 0.05$) besteht in der Detektionsrate von CIN2/3 bei der Kolposkopie zwischen den drei diagnostischen Möglichkeiten: nur CS – nur Biopsie – Kombination von CS und Biopsie. Ein klinischer Nutzen brachte der CS nur bei 2 (1.5%) der 189 Patientinnen mit LSIL im RS, indem diese 2 Fälle von CIN2/3 der kolposkopisch gesteuerten Biopsie entgingen und nur durch den CS aufgedeckt wurden. Die Autoren (231) schliessen aus diesen Resultaten, dass der CS bei Patientinnen mit LSIL im RS nur selten einen klinischen Nutzen hat und die Sensitivität der Kolposkopie in der Detektion von CIN2/3 bei Frauen mit LSIL im RS nicht signifikant erhöht.

15. Die Kolposkopie

Die Kolposkopie ergänzt die Zytologie in der Krebsvorsorge und bezeichnet die lupenoptische (4-40x) Untersuchung der Portiooberfläche. Aussagekräftige Befunde können nur erhoben werden, wenn originäres Plattenepithel, Zylinderepithel, die Platten-Zylinderepithelgrenze (squamous columnar junction, SCJ) und die Transformationszone einsehbar sind (255). Unter diesen Voraussetzungen vermag die Kolposkopie nach Angabe von Hopman et al (223) die Anzahl an Konisationen um 80% zu senken. Endozervikale Läsionen erfasst die Kolposkopie nicht. Zur erweiterten Kolposkopie wird das Portioepithel mit 3-5%iger Essigsäure betupft. Dies führt innerhalb von 30-60 Sekunden zum Quellen von Proteinen im Zytoplasma und im Kern von Zellen, was einen reversiblen Verlust an Transparenz zur Folge hat. Die subepithelialen Kapillaren werden dadurch weniger sichtbar. Dies bewirkt, dass das Licht des Kolposkops an der Epitheloberfläche reflektiert wird, wodurch das Epithel weiss erscheint. Je stärker kern- und damit proteinhaltig die Epithelzelle ist, umso kräftiger wird die Weissfärbung (371). Entsprechend erscheint unverhorntes dysplastisches Epithel, welches auf dem Boden von originärem Plattenepithel entsteht, essigweiss. Ohne die obligate Essigprobe erscheint dieses dysplastische Epithel dagegen wie normales Epithel, bei dem das Licht durch das Epithel eindringt und vom vaskularisierten Stroma reflektiert wird. Für die Praxis gilt, dass die Zytologie vor der Essigprobe entnommen werden muss, weil 3-5%ige Essigsäure das Zellmaterial verändert und bei umgekehrter Reihenfolge eine höhere Rate qualitativ ungenügender oder falsch-negativer Abstriche resultiert (30, 199). Das Vorschalten eines Grünfilters erlaubt, irreguläre Gefässzeichnungen zu erkennen. Mit Lugol'scher Lösung (2g Jod + 4g NaJ, verdünnt in 200ml Aqua dest) färbt sich das reife östrogenstimulierte Epithel wegen seines Glykogengehaltes homogen dunkelbraun, während atypisches Epithel, welches wenig oder kein Glykogen enthält, jodhell oder jodnegativ erscheint. Die Jodprobe ist aber unspezifisch, weil auch metaplastisches Gewebe jodnegativ sein kann. Als isolierte Methode eignet sich aus diesem Grund die Schiller'sche Jodprobe nicht (58). Zu beachten gilt es, dass im deutschen Sprachraum braungefärbtes Epithel als jodpositiv, die Schiller'sche Jodprobe entsprechend als positiv bezeichnet wird. Im englischen Sprachraum dagegen wird das nicht-angefärbte, Schillerjod-negative Epithel als

Schiller-positiver Test bezeichnet. Die Jodprobe erlaubt, die Schnittführung bei Konisation festzulegen (168, 508). Kolposkopische Bilder, die auf CIN hinweisen, werden verursacht durch Veränderungen in der Architektur subepithelialer Gefäße und geben sich als Punktierung, Mosaik und mit atypischen Gefäßen zu erkennen (58). Weissumrandete Drüsenöffnungen können auf CIN in den Krypten des Zylinderepithels hinweisen. Es gilt die Regel, dass diese Bilder umso ausgeprägter sind, je fortgeschrittener die Zellatypie ist. Für die Kolposkopie wurde deshalb auch ein Score entwickelt, welcher aussagt, dass mit der Punktzahl auch die Wahrscheinlichkeit einer Neoplasie ansteigt (454). Die Kolposkopie-Nomenklatur wurde von der International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC, Rom 1990 festgelegt [bei Burkhardt (80)].

Die Kolposkopie gilt als integraler Bestandteil jeder gynäkologischen Untersuchung. In den meisten westlichen Ländern wird die Kolposkopie aber nur durchgeführt bei abnormen zytologischen Befunden, um die geeignetste Stelle der Biopsie zu finden. Die histologische Diagnose dieser Biopsie gilt dann als Goldstandard, an dem sich die Zuverlässigkeit der Kolposkopie messen muss. Dies ist zu hinterfragen, weil auch die Histologie wegen Fehlern bei der Entnahme der Biopsie und möglicherweise unterschiedlicher Interpretation der Biopsien durch verschiedene Pathologen methodenimmanent keine absolute Sicherheit hat (223). Dazu prüften die – in Rotterdam/NL tätigen – Autoren Hopman et al (224) unter Mithilfe von 23 erfahrenen Kolposkopikern wie zuverlässig deren Interpretation kolposkopischer Befunde und deren Angaben zur geeignetsten Biopsiestelle übereinstimmen. Ohne Kenntnis der zytologischen Befunde wurden diesen 23 Kolposkopikern 11 Kolposkopieaufnahmen initial und nach einem zeitlichen Intervall von 2-3 Monaten erneut vorgelegt. Die Studie zeigte, dass sich unter den Kolposkopikern bei der ersten Beurteilung eine Übereinstimmung von 52.4% (127/242) und in der zweiten von 51% (124/243) der kolposkopischen Befunde ergab. Die einzelnen Kolposkopiker beurteilten 66.7% (158/237) der Befunde bei der ersten und bei der zweiten Beurteilung gleich, was als mässig gute Übereinstimmung interpretiert wurde. Bei der Wahl der geeignetsten Biopsiestelle fand sich unter den 23 Kolposkopikern Übereinstimmung bei 77.4% der Befunde und der einzelne Untersucher wählte in 85.3% der Fälle in beiden Sessionen die gleiche Biopsiestelle. Insgesamt fand sich bei der Interpretation von CIN1 und CIN2 geringere Übereinstimmung als bei „keine CIN“ und CIN3.

Die Autoren (224) ziehen aus dieser Studie den Schluss, dass die Übereinstimmung in der Interpretation kolposkopischer Befunde jener entspricht, die anderen subjektiven Befunden (wie Zytologie und Histopathologie) eigen ist. Dies gilt es zu beachten, wenn die Behandlung von Patientinnen mit abnormer Zytologie von der Kolposkopie abhängig gemacht wird. Bei der Wahl der geeignetsten Biopsiestelle herrschte Übereinstimmung bei 77.4% der Befunde, d.h. ein Viertel der Kolposkopiker hätte eine andere Biopsiestelle gewählt, was möglicherweise ein anderes histopathologisches Resultat ergeben hätte. Dies spricht für die Entnahme multipler Biopsien aus dem kolposkopisch auffälligsten Bereich. Die Entnahme multipler Biopsien zur Steigerung der Sensitivität der Kolposkopie empfehlen auch andere Autoren (186, 417). Unklar ist allerdings, ob diese multiplen Biopsien allesamt aus dem kolposkopischen Portiobefund oder auch aus kolposkopisch unauffälligen Quadranten entnommen werden sollen (450).

In Biopsie-basierten Vergleichsstudien werden unterschiedliche Angaben zur klinischen Zuverlässigkeit der Kolposkopie gemacht. Vor allem bei CIN1 erweisen sich kolposkopisch-gesteuerte Biopsien als kritisch. So zeigten Massad et al (326), welche die Histologien kolposkopisch-gesteuerter Biopsien

mit denjenigen nachfolgender LLETZ verglichen, dass in 23-55% der Fälle mit bioptisch nachgewiesener CIN1 doch CIN2/3 vorlag. Als falsch-negativ stellten sich kolposkopisch-gesteuerte Biopsien erwartungsgemäss heraus, wenn die Biopsie die Transformationszone nicht erfasst oder die Läsion endozervikal liegt und damit der Kolposkopie entgeht (223, 533). Die in der Literatur mitgeteilte Rate richtig-positiver kolposkopischer Befunde in der Detektion von CIN2/3 reicht von 59-96% (200, 207, 223, 342), die Rate falsch-positiver Befunde geht gegen 90% (27, 200, 496) und die Rate falsch-negativer Befunde liegt bei 20-55% (58, 124, 326, 327, 417, 450, 540), wobei darauf hingewiesen wird, dass die Kolposkopie umso unzuverlässiger ist, je schwerwiegender die histopathologische Diagnose ist. So erfasst die kolposkopisch-gesteuerte Biopsie nur etwa 50% der hochgradigen Läsionen und ist damit nicht reproduzierbarer als der Zytologiebefund, dessen Sensitivität 50-60% beträgt. Dies erklärt, warum gewisse Autoren (58, 450) die kolposkopisch gesteuerte Biopsie als ungeeigneten Standard bezeichnen, der mit zunehmender Verbreitung der HPV-Diagnostik mit molekularen Markern an Bedeutung verlieren wird.

16. Indikationen zur Konisation

Die Konisation mit anschliessender Zervixkanalcurettage ist die sicherste Form der histologischen Abklärung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (30, 35, 83, 168, 216, 371, 425, 496, 508). Das Ziel der Konisation besteht darin, das gesamte dysplastische Epithel zu entfernen (122). Einheitliche Richtlinien zur Indikation der Konisation fehlen in der Literatur. Die Mehrzahl der Autoren folgt der Empfehlung von Burghardt (83) aus dem Jahr 1993, wonach eine Konisation nicht aufgrund eines alleinigen Zytologie- oder Kolposkopiebefundes ausgeführt werden darf, sondern erst, wenn CIN durch Biopsie oder endozervikale Curettage histologisch gesichert ist. Diese Forderung erklärt sich aus der bekannten Problematik einer mangelnden Übereinstimmung zwischen zytologischen und histologischen Befunden. Daraus leitet sich auch die allgemein vertretene Empfehlung der kombinierten kolposkopisch-zytologischen Untersuchung mit Portiobiopsie zur Sicherung des Schweregrades einer Dysplasie ab (29). Hirsch et al (216) schränkten diese Empfehlung allerdings bereits 1995 ein, indem sie die Konisation als indiziert erachten bei wiederholt zweifelhafter (PapIIID) oder zweimal pathologischer (PapIV, PapV) Zytologie, wenn kein kolposkopischer Portiobefund einsehbar und deshalb eine gezielte Biopsie nicht möglich ist. Bekannt ist, dass 15% der CIN hoch endozervikal und damit ausserhalb des Blickfeldes der Kolposkopie liegen (79).

Auch Nauth (371) schreibt in seinem 2002 erschienen Lehrbuch zur Zytodiagnostik, dass Probeexzisionen bei kolposkopisch suspekten Bezirken, sog. „Knipsbiopsien“ an der Portio, nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden sollen, weil deren diagnostische Sicherheit deutlich geringer ist als diejenige der Konisation. Ebenso weisen Soost und Baur (496) auf die Gefahr hin, dass kolposkopisch-gesteuerte Probiopsien wegen der geringen Sensitivität der Kolposkopie zu ungenauen oder falsch-negativen histologischen Resultaten führen können. Geschätzt wird, dass die Sensitivität einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie im Aufdecken einer zugrunde liegenden Präkanzerose bei rund 70% liegt (200). Das Problem dieser methodeimmanenten Grenzen der Kolposkopie (451) liegt darin, dass Frauen mit abnormer Zytologie und HR HPV 16-Infektion auch bei fehlender histologischer Bestätigung einer Präkanzerose dem Risiko unterliegen, eine kolposkopisch-bioptisch verpasste Präkanzerose (CIN3) zu haben (94).

Der Frage, ob bei Behandlung von CIN mit kolposkopisch-gesteuerter Knipsbiopsie die Rate an histologisch negativen LLETZ-Präparaten reduziert werden kann, gingen Denny et al (146) nach. In diese retrospektive Untersuchung wurden die Akten von 298 Frauen mit kolposkopischem Portiobefund einbezogen und 2 Gruppen zugeteilt. Frauen der Gruppe A (n=184) wurden vor LLETZ kolposkopiert und biopsiert, während bei Frauen der Gruppe B LLETZ vorgenommen wurde ohne vorgängige Kolposkopie und Biopsie. Die Auswertung der Daten ergab, dass bei 123 (67%) Frauen der Gruppe A in der Knipsbiopsie CIN nachweisbar war. Von diesen wurden 116 der LLETZ zugeführt, 7 Frauen entzogen sich diesem Prozedere. Das Präparat der LLETZ liess bei 95 (82%) dieser 116 Frauen CIN nachweisen, 21 (18%) waren ohne CIN. In Gruppe B wurden 114 Frauen mit LLETZ behandelt ohne vorgängige Biopsie. Hier war bei 97 (85%) Frauen CIN nachweisbar, bei 1 eine Mikroinvasion, und 16 (14%) hatten keine CIN. Damit war statistisch kein Unterschied festzustellen zwischen Gruppe A (18%) und Gruppe B (14%) in Bezug auf die Anzahl negativer Histologien nach LLETZ. Die Autoren (146) zogen aus dieser Studie den Schluss, dass die kolposkopisch-gesteuerte Biopsie die Anzahl negativer Histologien nach LLETZ nicht zu reduzieren vermag und aus diesem Grund auf die Knipsbiopsie verzichtet werden kann. Anzumerken ist, dass sich in dieser Studie der Anteil von 14% negativer LLETZ-Präparate hätte reduzieren lassen, wenn Patientinnen mit zytologisch LSIL als Hinweis auf CIN1 (44% der Patientinnen in Gruppe B) der Kolposkopie anstelle der direkten LLETZ zugewiesen worden wären. Dazu wiederum lässt sich einwenden, dass 9/16 (56%) der Frauen in Gruppe B mit negativer LLETZ-Histologie zytologisch und histologisch Hinweis auf LSIL hatten, was bedeutet, dass beide Verfahren falsch-positiv waren.

Einzelne deutschsprachige Autoren (168, 306, 508) lassen demnach die Konisation bei den nachfolgenden zytologischen Befunden zu ohne vorgängige Kolposkopie/Biopsie. Dies allerdings mit dem Hinweis auf die Gefahr der Übertherapie bei falsch-positiver Zytologie oder bei jungen Frauen mit rückbildungsfähiger CIN1:

- Persistierend PapIIID über 2 Jahre
- Übergang eines PapIIID in PapIVa bei der Kontrolle
- Alle Befunde ab PapIVa

Die nachfolgend aufgeführten Indikationen zur Konisation stützen sich auf Angaben aus:

- *Haller U, Fink D, Maag HC et al. EGONE, EViews Gynaecology (587)*
- *Guidelines der SGGG 04/2004 (588)*
- *Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) und Kolposkopie (AGC) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) (589).*
- *Jordan et al (256). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening 590).*
- *Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Stand der letzten Aktualisierung 01/2008 (591).*
- *AG-CPC. Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie, eine Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Stand 07/2008 (592).*
- *mehreren weiteren Autoren (246, 325, 329, 365, 368, 388, 505, 533, 561, 566).*

Die in der Literatur gegebenen Leitlinien zu den Indikationen zur Konisation fordern als Schlüssel zur Abklärung und Behandlung die Kolposkopie, welche aussagekräftig oder nicht konklusiv sein kann, je nachdem, ob die gesamte Transformationszone einsehbar ist oder nicht (256). Entsprechend sind exspektatives Vorgehen oder lokale Destruktion zulässig oder es muss die Exzision der gesamten Transformationszone mit endozervikaler Curettage (ECC) erfolgen.

Bei bioptisch bestätigter CIN werden folgende Empfehlungen abgegeben:

- CIN1: Zytologisch-kolposkopische Kontrolle alle 3-6 Monate. Bei Persistenz über 1 bis höchstens 2 Jahre: Konisation (508, 589, 590, 591). Zulässig sind auch die direkte Konisation (589) und bei zuverlässiger Kolposkopie die lokale Destruktion (587).
- CIN2: Zytologisch-kolposkopische Kontrolle alle 3-6 Monate über höchstens 1 Jahr. Bei Persistenz: Konisation (508, 589, 591) oder direkt Konisation (388, 587, 590).
- CIN3: Direkt Konisation (388, 508, 587, 589, 590, 591).

Endozervikale glanduläre Läsionen können eng umschrieben sein und aus diesem Grund Biopsien und endozervikaler Curettage entgehen, weshalb zur Abklärung die Konisation empfohlen wird (145, 246, 325, 365, 368). Als Methode wird die Messerkonisation präferiert (25, 329, 386, 566, 587).

In der Schwangerschaft liegt bei CIN1 und CIN2 kein unmittelbarer Handlungsbedarf vor, sondern es kann 6 Wochen nach Spontangeburt erneut eine zytologisch-kolposkopische Kontrolle erfolgen. CIN3 werden bei 1:770 Schwangerschaften diagnostiziert, sind meist ektozervikal lokalisiert und sollen – wenn überhaupt – nur im 1. Trimenon entfernt werden. Eine Konisation im 2. und 3. Trimenon ist zu unterlassen. Stattdessen erfolgt bei CIN3 6 Wochen postpartum erneut eine zytologisch-kolposkopische Kontrolle und bei Persistenz von CIN3 wird konisiert (561).

17. Techniken der Konisation

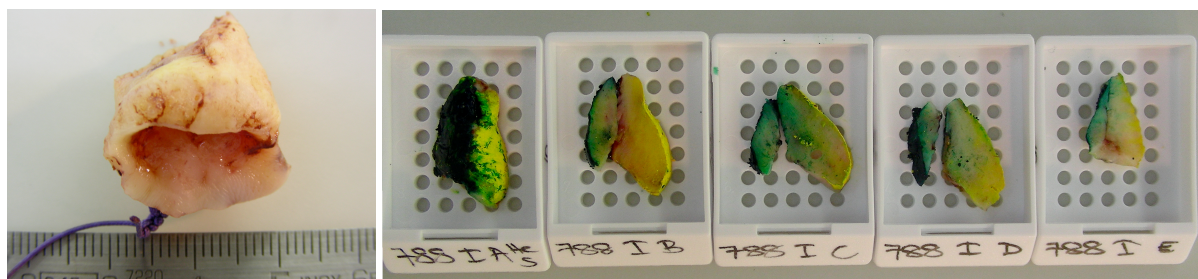
Manche Autoren (30, 58, 81, 168, 216, 325, 423, 450, 496, 508) führen ausschliesslich die Messerkonisation durch mit dem Hinweis auf den damit histologisch exakt zu beurteilenden Resektionsrand, andere präferieren die Schlingenexzision (122, 416, 561, 591). Schlingenexzision, Schlingenkonisation, LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone) und LEEP (Loop Electric /Electrosurgical Excision Procedure) bezeichnen das gleiche Prozedere, nämlich die Konisation mittels elektrischer Schlingen unterschiedlicher Grösse. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) ist die, in Europa übliche Beschreibung der Exzision der Transformationszone (TZ) mit der Elektrodiathermie-Schlinge und ist als Technik identisch mit der, in Nordamerika üblichen Bezeichnung LEEP. In der Literatur werden diese Begriffe synonym gebraucht (256, 295). Die histologische Beurteilung der Schnittränder wird bei der Schlingenkonisation als ausreichend möglich (508) oder als mitunter nicht mit gleicher Sicherheit möglich wie nach Messerkonisation (30, 311) beschrieben. Gardeil et al (188) stellten bei 7/225 (3.1%) ihrer LLETZ-Präparate fest, dass die Exzisionsränder wegen schweren Diathermieartefakten nicht beurteilbar waren. Nach Martin-Hirsch et al (325) dagegen bringt LLETZ die zur histologischen Auswertung geeignetesten Präparate. International sind LLETZ/LEEP die am häufigsten angewandten Techniken zur Konisation (29).

Bei CO₂-Laserkonisation werden die Schnittränder wegen Nekrosen als nicht beurteilbar (508, 561) oder als besser beurteilbar als nach Konisation mit Elektroschlingen (30) beschrieben.

Im Anschluss an die Konusentnahme folgt in der Regel die endozervikale Curettage. Die zusätzliche Korpuscurettage wird von wenigen Autoren (30, 168, 216, 371, 496, 508) als obligat gefordert, in der Regel aber nur bei bestehenden Typus- und Tempoanomalien und bei postmenopausalen Patientinnen durchgeführt. Hirsch et al (216) räumen ein, dass die Notwendigkeit der Korpuscurettage in der Literatur umstritten sei. Winter et al (561) erachten auch die endozervikale Curettage nicht für notwendig, weil nach Ansicht dieser Autoren (561) die definitive Histologie des Konisates eine exakte Aussage über die vollständige Entfernung der Läsion gibt. Negri et al (374) kamen aufgrund ihrer Untersuchung an 62 LLETZ-Präparaten zum Schluss, dass die endozervikale Curettage ersetzt werden kann durch den HPV-Test am Operationspräparat.

Pathologisch-anatomische Aufarbeitung des Konus (83, 591): Das Präparat ist bei 12h fadenmarkiert. Dies erlaubt eine adäquate morphologische Aufarbeitung. Das Präparat wird vollständig eingebettet vor der segmentalen Aufarbeitung. Von jedem Paraffinblock werden Stufenschnitte angefertigt (Abb.10).

Abbildung 10: Pathologisch-anatomische Aufarbeitung des Konus



Der pathologische Befund enthält Angaben zur Grösse und zur Beschaffenheit des Konisates, bezeichnet die Art der Läsion (CIN, AIS), die Lokalisation der Läsion (endo-, ektozervikal) und die Ausdehnung (Angabe im Uhrzeigersinn) sowie allfällig vorhandene invasive Veränderungen.

Die Messerkonisation wird von den berücksichtigten Autoren weitgehend einheitlich durchgeführt und besteht aus folgenden Schritten:

1.	Desinfektion	Hirsch u Mitarb (216) weisen darauf hin, bei der Desinfektion der Vagina die Portio nicht zu berühren, um das leicht lädierbare Epithel nicht zu zerstören.
2.	Anhaken der Portio bei 9h + 3h mittels Kugelzange	
3.	Schiller'sche Jodprobe mit Lugol'scher Lösug	Die Entnahme des Konus erfolgt im Jodpositiven.
4.	Umstechen des R. descendens der A. uterina mit resorbierbarem Nahtmaterial	Autoren (30, 216). Hirsch u Mitarb (216) ersetzen mit diesen lang belassenen Fäden die Kugelzangen. Die Fäden dienen als Zügel zum Vorziehen der Portio.
5.	Instillation	Suprareninlösung 1:200'000 (30). Epinephrinlösung 1:1000 oder Vasopressin

		5IU/200ml NaCl 0.9% (83). Ornipressinlösung (POR-8) 10-20ml (216, 561). Vasopressin 30-80ml (423).
6.	Dilatation des Zervixkanals mit Hegar	Nauth (371) dilatiert den Zervixkanal erst nach der Konisation. Andere Autoren (216) lassen den Hegar 4 oder 5 bei der Konisation im Zervixkanal liegen, um sicherzustellen, dass die Spitze des Konus im Zervixkanal liegt.
7.	Markieren des Konus bei 12h zur topographischen Orientierung des Präparates	
8.	Zervixkanalcurettage (ECC)	Zusätzlich Cavumcurettage (168, 216).
9.	Blutstillung	Thermo-/Elektrokoagulation. Burghardt (83) verwendet zusätzlich eine Gazetamponade für 48 Stunden. Winter et al (561) legen für 24 Stunden einen Salbenstreifen ein. Feige et al (168) legen ev. eine straffe Tamponade ein.
10.	Sturmdorfnaht zur Blutstillung	Wird - mit Ausnahme von Hirsch u Mitarb (216) - von allen Autoren abgelehnt.
11.	Spitalaufenthalt	Die Konisation wird stationär (83, 216, 295) oder ambulant (371) durchgeführt.

Unabhängig vom verwendeten Instrumentarium sind sich alle Autoren einig in Bezug auf die Schnittführung. Gefordert wird, dass die Schnittländer durch normales Epithel gehen, welches sich mit der Schiller'schen Jodprobe als jodpositiv markiert. Damit wird die Transformationszone zuverlässig erfasst. Entsprechend deren Topographie erfolgt somit die Konisation bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase flach mit breitem Durchmesser. Liegen die erwarteten Zellveränderungen dagegen mehr endozervikal, so muss der Konus steil entnommen werden. Dies gilt ebenso für Frauen im Klimakterium und in der Postmenopause, deren Transformationszone in der Regel endozervikal liegt, aber auch bei glandulären Zellatypien. 1997 empfahl Remmele (425), auch bei Frauen im reproduktiven Alter mit kolposkopisch unauffälliger Portio eine steile Konisation vorzunehmen mit dem Ziel CIN lokal im Gesunden zu erfassen. Begründet wird dies damit, dass sich die HPV-Infektion in erster Linie an den endozervikalen Reservezellen abspielt. Auch Schiffman et al (450) nehmen vor der Konisation Rücksicht auf das Alter der Patientin und deren Kinderwunsch, räumen aber der Entfernung der gesamten Transformationszone höhere Priorität ein mit der Begründung, dass sich auch schwere Epithelveränderungen kolposkopisch nicht mit Sicherheit erfassen lassen.

Die Sturmdorfnaht, welche die meisten Autoren (30, 168, 325) ablehnen, die von Hirsch et al (216) aber zur Blutstillung neben der Thermokoagulation vorgeschlagen wird, birgt die Gefahr der Zervixkanalstenose. Zervixkanalstenosen erschweren nicht nur nachfolgende zytologische Abstrichentnahmen, sondern können auch zu Dysmenorrhoe, Hämato-, Sero- oder Pyometra, sowie zu Zervixdystokie bei nachfolgenden Spontangeburt führen (168, 325). Der mit Sturmdorfnaht erreichten geringeren Rate an primären Blutungen stehen vermehrt sekundäre Blutungen gegenüber (325). Die Sturmdorfnaht gilt deshalb als obsolet (591). Zulässig ist aber in Ausnahmefällen die Neuformierung der

Portio (592). Blutstillende Nähte führen vermehrt zu Zervixkanalstenosen mit der Folge von nicht aussagekräftigen Kolposkopien und Kontrollzytologien (325).

Mehrere Autoren befassten sich mit den intra-, den unmittelbaren postoperativen und den Spätkomplikationen der Konisation, wobei diese auch in Abhängigkeit von der angewandten Technik ausgewertet wurden und sich in gynäkologische und geburtshilfliche Komplikationen unterteilen lassen.

17.1. Gynäkologische Komplikationen der Konisation

2001 bezifferten Winter et al (561) die intra- und postoperativ beobachteten Komplikationen nach Exzisionstechniken auf etwa 9%, wobei das häufigste postoperative Problem die Blutung darstellt, die meist zwischen dem 6. und 8. postoperativen Tag auftritt. In 70% der Fälle können diese Blutungen mit konservativen Massnahmen – wie Tamponade – gestillt werden, in 30% der Fälle ist eine operative Revision notwendig (561). Dazu aufgeführt werden die Komplikationen aus den Jahren 1958-84 bei 5234 Patientinnen nach Messerkonisation, die Burghardt et al (81) in Graz beobachteten.

Komplikationen bei 5234 Patientinnen nach Messerkonisation (81):

Komplikation	Anzahl n	Anteil %
Perforation	2	0.05
Blutung	392	6.3
Transfusion notwendig	56	1.0
Infektion	12	0.2
Zervikale Stenose	38	0.7
Gesamt	438	8.4

Nachblutungen werden auch von anderen Autoren (168, 216) als die häufigste Komplikation beschrieben und Hirsch et al (216) beziffern die Rate an intra- und postoperativen transfusionsbedürftigen Blutungen auf bis zu 10%. Zusätzlich erwähnen diese Autoren (216) – allerdings ohne Angabe von Zahlen – Verletzungen von Harnblase und Rektum, sowie Zervikalkanalstenosen. Zervikalkanalstenosen (Hegar < 3mm) beobachteten auch Mathevet et al (329) nach Messerkonisation häufiger als nach LEEP.

Nach LLETZ werden Komplikationen wie Blutungen, Fluor oder Schmerzen – verglichen mit Messerkonisation – mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet (30, 347). Auch Martin-Hirsch et al (325) gelangten auf der Basis einer Literaturübersicht, die 28 Publikationen über 7 verschiedene Techniken umfasste, zum Schluss, dass keine chirurgische Massnahme zur Behandlung von CIN in Bezug auf Morbidität eindeutig überlegen ist. Diese Ansicht vertreten auch Mathevet et al (329) und Duggan et al (154). Diese Autoren (154) verglichen die postoperativen Komplikationen von Messerkonisation und LEEP und fanden bis 6 Wochen postoperativ auftretende Blutungen bei 9% (8/85) der Messerkonisationen und bei 10% (9/89) der Patientinnen nach LEEP. Auch in der kolposkopischen Beurteilung der Transformationszone und den Zervikalkanalstenosen [Messerkonisation 3% (2/67), LEEP 5% (4/73)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden.

17.2. Geburtshilfliche Risiken der Konisation

Am häufigsten angewandt wird weltweit die LLETZ (438). Aus diesem Grund haben die Daten für LLETZ praxisrelevante Bedeutung. Die Autoren Kyrgiou et al (295) ermittelten die geburtshilflichen Risiken auf der Basis einer Metaanalyse, die 27 retrospektive Kohortenstudien umfasste. Aus dieser Metaanalyse schliessen die Autoren (295), dass alle Exzisionsverfahren wegen CIN vergleichbare negative Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf ausüben ohne zu einer signifikant erhöhten perinatalen Mortalität zu führen.

Die gepoolten relativen Risiken (RR, 95% CI) für geburtshilfliche Probleme nach Konisation [Zusammenstellung aus der Metaanalyse von Kyrgiou et al (295)]:

Risiken	LLETZ	Laserkonisation	Messerkonisation
Frühgeburt < 37 Wo	1.70 (1.24-2.35) ↑	1.71 (0.93-3.14) ↑	2.59 (1.80-3.72) ↑
Geburtsgewicht <2500g	1.82 (1.09-3.06) ↑	1.23 (0.39-3.94) =	2.53 (1.19-5.36) ↑
Sectionrate	0.88 (0.71-1.09) =	1.16 (0.64-2.09) =	1.17 (1.07-9.40) ↑
Sturzgeburt < 2h	1.26 (0.75-2.11) =	-	
PPROM	2.69 (1.62-4.46) ↑	2.18 (0.77-6.16) =	
Intensivstation	1.25 (0.93-1.67) =	-	
Perinatale Mortalität	3.40 (0.62-18.63) =	8.00 (0.91-70.14) =	1.89 (0.77-4.65)

Anzahl Studien: LLETZ n=10, Laserkonisation n=7, Messerkonisation n=10

- nicht auswertbar
- ↑ Risiko signifikant erhöht
- = Risiko nicht signifikant erhöht

Aufgrund dieser Daten schlagen die Kyrgiou et al (295) vor, mit Rücksicht auf die geburtshilflichen Risiken erst bei Frauen nach dem 25. Altersjahr mit dem Zervixscreening zu beginnen. Dies entspricht dem Vorschlag in International Agency for Research in Cancer (IARC). Cervix cancer screening. Lyon: IARC handbooks of cancer prevention, 2005;10:1-302.

Mathevet et al (329) kamen zu einem anderen Schluss. Die Autoren (329) verglichen die Komplikationen von 3 Konisationstechniken (Messerkonisation 28, LEEP 29, Laser 29) auf der Basis von 110 Patientinnen, von denen 86 während mehr als 3 Jahren beobachtet wurden. In dieser Zeit wurden bei 39 Frauen 50 Schwangerschaften überwacht. Dabei zeigte sich, dass sich die 3 Techniken in Bezug auf geburtshilfliche Probleme nicht nennenswert unterscheiden. Zur Rate an Frühaborten nach Messerkonisation teilen Burghardt et al (83) mit, dass diese in der Altersgruppe von <30-jährigen Frauen nicht erhöht ist (vor Konisation 22.5%, nach Konisation 20.2%), bei Frauen im Alter von 31-45 Jahren dagegen nach Konisation doppelt so hoch (34.2%) ist wie vor der Konisation (17.8%). Die Autoren (83) unterscheiden dabei allerdings nicht zwischen spontanen und induzierten Aborten.

Geburtshilfliche Risiken werden in Verbindung gebracht mit dem Konisationsvolumen, im Besonderen der vertikalen Höhe des Konus. Angaben zur Grösse eines Konus in Bezug auf geburtshilfliche Risi-

ken sind problematisch auszuwerten, weil die individuelle Relation von Zervixvolumen und Konisatvolumen das geburtshilfliche Risiko beeinflusst. In der Metaanalyse von Kyrgiou et al (295) war nach LLETZ in 3 Studien das gepoolte relative Risiko für Frühgeburt signifikant erhöht bei einer Tiefe des Konus von $> 10\text{mm}$ ($\text{RR}=2.6$, $95\% \text{ CI}=1.3-5.3$). Bei einer Konustiefe von $< 10\text{mm}$ waren die Angaben zu heterogen, als dass sie ausgewertet werden konnten.

Sadler et al (437) ermittelten 2004 aus einer retrospektiven Kohortenstudie in Neuseeland, dass das Risiko für PROM und die Gesamtrate an Frühgeburten signifikant ansteigt mit der vertikalen Höhe des Konus. Beträgt die Höhe des Konus $\geq 1.7\text{cm}$, führt dies zu einem mehr als 3-fach erhöhten Risiko für PROM im Vergleich zu unbehandelten Frauen ($\text{aRR}=3.6$, $95\% \text{ CI}=1.8-7.5$). Diese Studie umfasste 652 Frauen, bei welchen die Behandlung von CIN mit Laserkonisation, Laserablation oder LEEP vor Eintritt einer Schwangerschaft erfolgte und bei 426 Kontrollen. Mit Angabe des adjusted relative risk (aRR) schlossen die Autoren (437) in der behandelten Gruppe statistische Verzerrungen durch andere zu Frühgeburten disponierenden Faktoren aus, die auch in der unbehandelten Kontrollgruppe zu einer Frühgeburtenrate von insgesamt 12.2% führten. Daten über mikrobiologische Untersuchungen auf STD oder bakterielle Vaginose standen nicht in jedem Fall zur Verfügung, weshalb die Autoren (437) darüber keine Angaben machten.

Die gleichen Autoren (438) publizierten 2007 eine Literaturübersicht zum Thema chirurgische Massnahmen wegen CIN und Frühgeburtenrisiko. Zur LLETZ wurden in dieser Publikation 10 Studien aus den Jahren 1992-2005 mit Fallzahlen von 22-571 Patientinnen aufgeführt. 3 dieser Studien zeigten ein um den Faktor 1.4-3.5 erhöhtes Risiko für spontane Frühgeburt. 3 weitere Studien ergaben ein um den Faktor 1.9-4.1 erhöhtes Risiko für PROM. Zur Messerkonisation fanden die Autoren (438) 6 retrospektive Kohortenstudien aus den Jahren 1979-86 mit Fallzahlen von 47-197 Patientinnen, die sich vor oder während der aktuellen Schwangerschaft einer Messerkonisation unterzogen. Laut 4 dieser 6 Studien war das Frühgeburtenrisiko um den Faktor 1.3-4.0 erhöht.

Andere Autoren (440) weisen darauf hin, dass die Frage, ob die vertikale Höhe des Konisates einen signifikanten Einfluss auf die Raten an Frühgeburten und PROM ausübt, in der Literatur kontrovers beantwortet wird. Festgehalten wird, dass Schlingenexzisionen (LLETZ, LEEP) einen flacheren Konus entnehmen und damit das Risiko für Spätaborte im II. Trimenon und von Frühgeburten niedriger ist als bei Messerkonisation (191), dass aber auch Patientinnen nach LLETZ oder LEEP ein erhöhtes Frühgeburtenrisiko haben im Vergleich zur Normalbevölkerung (295).

Coppola et al (118) teilen mit, dass der Schweregrad der Dysplasie während der Schwangerschaft zytologisch unterschätzt wird. Allgemein aber wird ein exspektatives Vorgehen bei bioptisch bestätigter CIN3 in graviditate als vertretbar erachtet. Dennoch empfehlen Mitsunashi und Sekiya (345), bei CIN3 im ersten Trimenon LEEP vorzunehmen, nachdem sich in 2 Fällen von CIN3 histologisch im LEEP-Präparat Mikroinvasion nachweisen liess.

In Bezug auf die Fertilität hatten die 3 Exzisionsmethoden (LLETZ, Laserkonisation, Messerkonisation) – im Vergleich zur Fertilität der Normalbevölkerung – keine negative Auswirkung (295). Dies wird mit den spärlichen Angaben begründet, die sich zum Thema Fertilität in der Literatur finden.

18. Die Epidemiologie der HPV-Infektion

Zur Prävalenz von HPV-DNA Nachweis bei invasiven Zervixkarzinomen und hochgradigen Dysplasien liegt eine Vielzahl von Publikationen vor.

Walboomers et al (545) berichteten 1999 aufgrund von Daten aus der International Biological Study on Cervical Cancer IBSCC (62), welche 22 Länder einschloss, über eine weltweite HPV-Prävalenz bei Zervixkarzinomen von 93%. Diese Studie umfasste 866 Biopsien von HPV-positiven Zervixkarzinomen. 66 Zervixkarzinome waren, geprüft mit MY 09/11PCR, HPV-negativ. 1999 überprüften die Autoren (545) die 66 HPV-negativen Zervixkarzinome. Zur Verfügung standen davon 58 Biopsien, von denen 55 histologisch und mit HPV bezogenen Tests erneut untersucht werden konnten. Diese Reevaluation ergab, dass die HPV-Prävalenz von Zervixkarzinomen in dieser weltweit angelegten Studie 99.7% betrug, was bedeutet, dass HPV-negative Zervixkarzinome äusserst selten sind. Die um 7% tiefere Prävalenz in der ersten Untersuchung wurde Mängeln an den untersuchten Proben und den angewandten Methoden zugeschrieben. Abweichend von dieser hohen Prävalenz von HPV bei ICC berichteten Chatterjee et al (102), dass sich 27% der Zervixkarzinome, getestet mit HC2-Test oder PCR, als HPV-negativ erwiesen. Ein Vergleich der Prävalenz verschiedener HPV-Typen durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) (62) ergab in einer Metaanalyse, dass die Typen 16, 18 und 45 in zervikalen Plattenepithelkarzinomen signifikant häufiger nachweisbar sind als in hochgradigen CIN, während dies für andere HPV-Typen umgekehrt ist. Ausserdem zeigte sich, dass HPV 16 und HPV 18 in Plattenepithelkarzinomen signifikant häufiger sind als in CIN1, während andere HPV-Typen in Plattenepithelkarzinomen wesentlich seltener gefunden wurden als in CIN1, nämlich mehr als 10-fach seltener (z.B. HPV 39, 51, 56) oder sogar 30-fach seltener (HPV 53 und 66). Zur Assoziation einzelner HPV-Typen mit Zervixkarzinom werteten Munoz et al (357) 11 Fallkontrollstudien aus 9 Ländern aus. Eingeschlossen waren 1918 Patientinnen mit Zervixkarzinom und 1928 gesunde Frauen in der Kontrollgruppe. Die Autoren (357) schlossen aus dieser epidemiologischen Studie, dass zusätzlich zu den HPV-Typen 16 und 18 auch die HPV-Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 der karzinogenen HR HPV-Gruppe zuzuordnen und die HPV-Typen 26, 53, 66 als möglicherweise karzinogen zu betrachten sind. In Studien, die den GP5+/6+ Primer benutzten, betrug die gepoolte Odds Ratio (OR) für die Assoziation von Zervixkarzinom und HPV – unabhängig vom HPV-Typ – 158.2 (95% CI=113.4-220.6). Die OR einzelner der 15 HR HPV-Typen wird von den Autoren (357) tabellarisch aufgeführt.

HPV-Typen-assoziiertes Risiko für zervikales Plattenepithelkarzinom [Munoz et al (357)]:

HPV Typ	Risiko OR	95% CI
16	434.5	278.2 – 678.7
18	248.1	138.1 – 445.8
45	197.6	91.7 – 425.7
31	123.6	53.5 – 286.0
52	200.0	67.8 – 590.1
33	373.5	46.7 – 298.6
58	114.8	45.1 – 292.6

Weitere internationale Fallkontrollstudien ergaben, dass HPV 16 bei mehr als 50% der invasiven Zervixkarzinome nachweisbar ist, HPV 18 bei 10-15%, HPV 45 bei annähernd 8% und HPV 31 bei annähernd 5% (60, 62, 114). Die übrigen HR HPV-Typen dagegen lassen sich jeweils bei weniger als 2% der zervikalen Plattenepithelkarzinome nachweisen (357).

In Europa und Nordamerika werden nach Angabe von Munoz et al (356) 71.5% der Zervixkarzinome durch die HR HPV-Typen 16 und 18 hervorgerufen, 16.3% durch die Typen 31, 33, 35, 45, 52, 56 und 12.2% durch andere Typen. Für Europa wird geschätzt, dass ca. 75% der jährlich beobachteten Zervixkarzinome und ca. 70% der hochgradigen Dysplasien (CIN2/3) verursacht werden durch die HPV-Typen 16 und 18, was 25'000 (174, 240) bzw. 112'000 (114, 240, 501) Fällen/Jahr entspricht. Bei ca. 50% der CIN1 sind die Typen 6, 11, 16, 18 beteiligt, nämlich HR HPV 16 und 18 an 200'000 und LR HPV 6 und 11 an 80'000 Fällen von CIN1/Jahr (113, 240).

Gestützt auf Angaben von Bosch et al (61) und aus der IARC Multicenter Fall-Kontroll-Studie (236) sowie auf Angaben aus der gesichteten Literatur lassen sich aus den Daten epidemiologischer Studien die folgenden Schlüsse ziehen:

- Die HPV-Infektion ist der entscheidende Co-Faktor, der zur Entwicklung einer hochgradigen Dysplasie und eines Zervixkarzinoms führt (359, 545).
- Der Erstkontakt mit HPV findet meist im Alter zwischen 16 und 21 Jahren statt, und HR HPV-Infektionen werden am häufigsten bei 20-30-jährigen Frauen festgestellt (108, 456, 476).
- Die Übertragung von HPV erfolgt hauptsächlich durch Genitalkontakt (456).
- Die genitale HPV-Infektion ist eine der häufigsten STD's, deren Prävalenz bei jungen Frauen in verschiedenen Ländern 20-46% beträgt (217).
- Das Risiko für eine Aquisition einer HPV-Infektion wird im Wesentlichen bestimmt durch das Alter, das Sexualverhalten und den Sexualpartner. Ältere Frauen haben im Vergleich zu jüngeren ein geringeres Risiko, eine HPV-Infektion zu aquirieren, möglicherweise wegen früher erworbener Immunität (84).
- Das Alter der Frauen übt bei HR HPV-Infektionen keinen Einfluss auf die mittlere Dauer der Infektion (13-14 Monate) aus. Bei LR HPV-Infektionen dagegen dauert die Infektion bei jüngeren Frauen (<35 Jahre) länger (10.2 Monate) als bei älteren (>35 Jahre, 5.2 Monate) (182).
- Über 90% der HPV-Infektionen verschwinden spontan innerhalb von ca. 1 Jahr (217, 387, 562, 559)
- Die persistierende Infektion mit HR HPV ist assoziiert mit einem Risikofaktor von 8-11 für die Entwicklung von SIL und für Progression von LSIL zu HSIL (108).
- Das Risiko für eine persistierende HPV-Infektion und damit für die Progression zur Präkanzerose ist in erster Linie abhängig vom beteiligten HPV-Typ (452). Am höchsten ist dieses Risiko für HR HPV 16 mit annähernd 40% nach persistierender Infektion während 3-5 Jahren (94, 266, 452).

- Bei HR HPV-positiven Frauen persistieren zervikale Präkanzerosen länger und sind rascher progredient als bei Frauen mit nicht-onkogenen LR HPV-Infektionen oder nicht HPV-infizierten Frauen (463).
- Die Prävalenz von HPV-DNA bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom der Zervix beträgt 90.7-96.6%, bei Adenokarzinom und adenosquamösem Karzinom 91.1% im Vergleich zu Kontrollen ohne Karzinom mit 13.4-15.4%. Damit erreicht die Odds Ratio (OR) der HPV-DNA-Prävalenzen bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom 83.3 (95% CI=54.9-105.3) und mit Adeno-/adenosquamösem Karzinom 68.7 (95% CI=36.2-130.5) im Vergleich zu derjenigen bei Frauen ohne Karzinom (60, 62, 114, 357, 545).
- Etwa 15 HPV-Typen sind bei über 95% der Zervixkarzinome und bei tumorfreien HPV-positiven Frauen involviert, am häufigsten HPV 16 (30.3-50%), HPV 18 (8.2-10%), HPV 31 (4.8%) und HPV 45 (3.9%). Plattenepithelkarzinome sind am stärksten assoziiert mit den HPV-Typen 16, 31, 35, 52, Adeno- und adenosquamöse Karzinome mit den HPV-Typen 18, 39, 45, 59. Zusätzlich zu HPV 16 und 18 müssen somit die Typen 31, 33, 35, 45, 52, 58, 59 als humanpathogen betrachtet werden (356, 357).
- Mehrere HPV-Typen bei der gleichen Frau werden bei 7.3% der Patientinnen mit Zervixkarzinom und bei 1.9% der tumorfreien Frauen nachgewiesen. Der Nachweis mehrerer HPV-Typen [OR=54.5% (95% CI=35.5-83.6)] bedeutet aber kein erhöhtes relatives Risiko für Zervixkarzinom im Vergleich zu Frauen, bei denen nur ein HPV-Typ [OR=86.6% (95% CI=68.2-110)] nachgewiesen werden kann. Das bedeutet für die Praxis, dass ein Gruppentest (HC2) ausreichend und eine aufwändigere PCR-Typisierung nicht notwendig ist (534).
- Die Viruslast (viral load) mit HC2-Test zu messen, hat klinisch keinen Nutzen (450). Eine hohe Viruslast bedeutet – mit Ausnahme von HPV 16 (257, 402, 576) – kein erhöhtes prospektives Risiko für Präkanzerose oder Karzinom (316).
- Das Screening durch HPV-Testung kann Präkanzerosen zu einem Zeitpunkt aufdecken, wo weniger sensitive Methoden – wie Zytologie und Kolposkopie – dazu noch nicht in der Lage sind und die Präkanzerose somit Zeit zur weiteren Entwicklung hat (271). Der Nachteil dieser initialen HPV-Testung liegt allerdings darin, dass gewisse Läsionen als abnorm deklariert werden, die sich ohne HPV-Nachweis und ohne Behandlung spontan zurückgebildet hätten (450).

19. Das onkogene Potential einzelner HPV-Typen

Zur praktischen Bedeutung des onkogenen Potentials einzelner HPV-Typen führten Castle et al (92) eine Untersuchung durch, in der sie die HPV-Typen in Beziehung zu Zytologie und Histologie setzten. Dazu wurde die split sample-Technik angewandt, und die HPV-Typisierung erfolgte mit einer Linear Array (LA; Roche Molecular Systems, Alameda, USA). Dieser Test detektiert 37 HPV-Typen. In die Untersuchung einbezogen wurden 125 Frauen mit normaler Zytologie, 125 mit ASC, 125 mit LSIL und 165 (nach Bereinigung 153) mit HSIL+. Diese Studie (92) zeigte eine enge Assoziation zwischen dem karzinogenen Risiko einzelner HPV-Typen (HPV 16 > HPV 18 > andere Typen > LR HPV) und dem Schweregrad der zytologischen Befunde (normaler Befund < ASC < LSIL < HSIL+) sowie dem

Schweregrad der histologischen Diagnosen (CIN1 < CIN2 < CIN3 < Karzinom) ($p < 0.0005$). Je höher das karzinogene Risiko der nachgewiesenen HPV-Typen war, desto gravierender waren die zytologischen Befunde und die histologischen Diagnosen.

In die gleiche Richtung wiesen die Daten der Studie von Clavel et al (108). In dieser Studie steht die Prävalenz der HR HPV-Infektion in signifikanter ($p < 0.001$) Beziehung zum Schweregrad der zytologischen Läsion und beträgt für ein unauffälliges Resultat der konventionellen Zytologie 10.8%, für ASC-US 55.9%, für LSIL 72.2% und für HSIL 100.0%. Bei Verwendung des ThinPrep®PapTests beträgt die Detektionsrate von HR HPV bei normalem zytologischem Resultat 10.4%, bei ASC-US 53.7%, bei LSIL 84.0% und bei HSIL 96.3%.

Ebenso fanden Venturoli et al (541) eine Beziehung zwischen der Prävalenz von HR HPV 16 und dem Differenzierungsgrad der CIN in Konisaten, indem die Prävalenz in CIN1 23.1%, in CIN2 45.5% und in CIN3 75.6% betrug.

Insgesamt werden 60-70% der zervikalen CIN2+ positiv auf HR HPV 16 und 18 getestet (60, 92, 357). Nur Castle et al (92) und Lorincz et al (317) berichten über den fehlenden Nachweis von HR HPV 18 bei CIN3.

20. Unterschiede in der HPV-Prävalenz bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen

Um die weltweite HPV-Prävalenz für Plattenepithelkarzinome (ICC) und für Adeno- und adenosquämöse Karzinome (ADC) getrennt zu ermitteln, führten Clifford et al (114) eine Metaanalyse von 85 Studien durch, in denen PCR zur Anwendung kam.

In die gepoolte Analyse wurden 10'058 Fälle (8558 ICC, 1508 ADC) eingeschlossen. Die Metaanalyse ergab, dass bei ICC mit absteigender Prävalenz am häufigsten die HPV-Typen 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66, 70 nachgewiesen wurden. Der häufigste Typ bei ICC war HPV 16 (46%-63%), gefolgt von HPV 18 (10%-14%), HPV 45 (2%-8%), HPV 31 (2%-7%) und HPV 33 (3%-5%). Das gilt für alle geographischen Regionen mit Ausnahme von Asien, wo HPV 58 (6%) und HPV 52 (4%) am häufigsten identifiziert wurden. Bei den ADC lag die HPV-Prävalenz signifikant tiefer (76.4%) als bei den ICC (87.3), und HPV 18 war in allen Regionen der dominante Typ (37-41%), gefolgt von HPV 16 (26-36%) und HPV 45 (5-7%). In den verschiedenen geographischen Regionen war die Detektionsrate von HPV-DNA ähnlich (83%-89%), und in allen Regionen waren die meisten ICC mit HPV 16 und HPV 18 assoziiert.

Die Dominanz von HR HPV 18 bei zervikalen Adenokarzinomen mit einer Prävalenz von über 35% wiesen auch andere Autoren nach (60). Bosch et al (62) fanden HR HPV 18 bei 56% der Adenokarzinome und bei 39% der zervikalen adenosquämösen Karzinome.

Diese Prädominanz von HR HPV 18 in der Onkogenese ist auch bei endozervikalem Adenocarcinoma in situ (AIS) bekannt (155, 166, 524).

In der Studie von Duggan et al (155) zeigte die HPV-Prävalenz bei AIS zusätzlich eine Altersabhängigkeit, indem Patientinnen, die über 35-jährig waren, häufiger HPV-positiv waren, und in dieser älteren Gruppe wurde auch – allerdings nicht signifikant (ns, $p = 0.10$) – häufiger HR HPV nachgewiesen. In dieser Studie (155) fällt allerdings auf, dass die HPV-Prävalenz bei AIS von der HPV Nachweis-

methode abhängig war, indem die dot blot Hybridisierung eine HPV-DNA-Positivität von 27% ergab, und die Überprüfung der HPV-negativen Fälle mit zusätzlicher PCR Amplifikation die Rate der HPV-DNA-positiven Resultate auf 66% erhöhte. In dieser Studie (155) waren ausserdem 51% der endozervikalen AIS assoziiert mit CIN3. Die Prävalenz von HPV-DNA-Positivität war bei den Fällen von endozervikalem AIS, die mit CIN3 assoziiert waren, etwa gleich hoch (67%) wie bei den nicht mit CIN3 assoziierten AIS (65%). HR HPV 18 war in beiden Gruppen häufiger als HR HPV 16.

Alle diese epidemiologischen Studien bestätigen, dass die sexuell übertragbare HPV-Infektion weltweit den zentralen ätiologischen Faktor für die Entwicklung invasiver Zervixkarzinome darstellt.

21. Zur Assoziation der HPV-Infektion mit anderen STD

Zur Prävalenz von sexuell übertragbaren Krankheiten (STD) führte Hampton (204) eine Studie bei adolescenten Frauen in den USA durch und fand, dass sich bei 26% der 14- bis 19-Jährigen eine STD – wie HPV, Chlamydia trachomatis, Herpes simplex oder Trichomoniasis – nachweisen liess, wobei HPV mit 18.3% am häufigsten nachweisbar war.

Um herauszufinden, ob bakterielle Vaginose oder Zervizitis assoziiert sind mit HPV-Infektion oder mit HR HPV-induzierter HSIL führten Castle et al (91) in Costa Rica eine Fallkontrollstudie an <50-jährigen Frauen durch. Die Begrenzung der Studie auf Frauen im Alter von <50 Jahren erfolgte in der Absicht, postmenopausale Frauen mit atrophem Vaginalepithel auszuschliessen. Die Diagnosen der bakteriellen Vaginose und der Zervizitis erfolgten nicht mikrobiologisch, sondern aufgrund des klinischen Befundes und des mikroskopischen Befundes im Nativpräparat (Nachweis von clue cells bzw. neutrophilen Granulozyten). Diese Studie ergab, dass bakterielle Vaginose und Zervizitis nicht assoziiert sind mit HPV-Infektion. Auch war die bakterielle Vaginose nicht assoziiert mit HSIL. Es zeigte sich nur ein grenzwertig signifikanter Trend zwischen dem Schweregrad der Zervizitis und HR HPV-induzierter HSIL.

22. Der Einfluss der ethnologischen Abstammung auf die Prävalenz der HPV-Infektion

Auf den möglichen Einfluss der ethnologischen Abstammung auf die Inzidenz von zervikalen HPV-Infektionen und Zervixkarzinom weisen O'Brien et al (382) hin. Diese 2003 publizierte Daten basieren auf einer Schätzung der American Cancer Society (ACS) an der spanisch-stämmigen Population in den USA. Aufgeführt ist, dass Frauen in Mexiko, Zentralamerika und Südamerika eine annähernd 3x höhere Inzidenz- und Mortalitätsrate an Zervixkarzinom haben als Frauen in den USA. Zusätzlich wird bei spanisch-stämmigen, in den USA wohnhaften Frauen eine 2x höhere Inzidenzrate und eine 1.4-fach höhere Mortalitätsrate an Zervixkarzinom beobachtet als bei weissen Frauen ohne spanische Wurzeln. Zur Erklärung solcher Unterschiede werden - neben der chronischen HPV-Infektion - andere Co-Faktoren, u.a. auch fehlende Screeningprogramme oder fehlende Beteiligung an Screeningprogrammen herangezogen. Von Bedeutung sind aber auch die verschiedenen HPV-Typen. So zeigte sich in New Mexico, dass spanisch-stämmige Frauen eine insgesamt höhere Prävalenz an HPV-Infektionen haben, als nicht spanisch-stämmige weisse Frauen (13.7% vs 9.7%) und dass auch der prozentuale

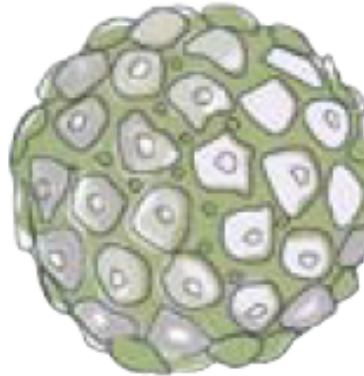
Anteil an HPV 16 und HPV 18 induzierten Infektionen bei spanisch-stämmigen Frauen höher ist (61.5% vs 34.1%).

23. Die Struktur und die Taxonomie der Papillomaviren

In der Virusklassifikation zählen Papillomaviren zur Familie der Papovaviridae, d.h. zu einer Familie hüllenloser DNA-Viren. Dadurch, dass diesen Viren die Lipidhülle fehlt, sind Papillomaviren relativ stabil. Humane Papillomaviren (HPV) sind streng wirtsspezifisch und epitheliotrop. Die äussere Struktur der HPV wird gebildet durch ein ikosahedrales Kapsid, welches aus 72 Kapsomeren besteht und einen Durchmesser von 45-55nm hat. Diese Kapsomere bestehen aus dem Hauptstrukturprotein L1, welches 80% der gesamten viralen Proteinmasse ausmacht und dem Nebenstrukturprotein L2. Die Expression dieser Strukturproteine erfolgt spät im Replikationszyklus und nur in produktiv infizierten Zellen. Das Genom der HPV besteht aus ca. 8000 Basenpaaren, wobei die doppelsträngige DNA ringförmig geschlossen angeordnet ist und mit zellulären Histonen einen chromatinähnlichen Komplex bildet. Das Genom umfasst Gene für die zwei Strukturproteine L1 und L2 und Gene für Nicht-Strukturproteine, die für die Virusreplikation und die transformierenden Eigenschaften der Viren verantwortlich sind und die deshalb als Onkoproteine bezeichnet werden. Die Expression der von diesen Genen E1, E2, E4, E5, E6 und E7 codierten Proteine erfolgt – im Gegensatz zur Expression der Strukturproteine L1 und L2 – früh im Replikationszyklus. Den Onkoproteinen lassen sich bestimmte Funktionen zuordnen (208):

Protein	Funktion
E1	Initiation der Replikation der viralen DNA.
E2	Regulation der Transkription; Unterstützung der viralen DNA-Replikation; Enkapsidierung der viralen DNA in neue Virionen.
E4	Kollaps des Zytokeratinnetzwerkes (Virusfreisetzung).
E5	Onkoprotein; stimuliert die zelluläre DNA-Synthese.
E6	Onkoprotein; immortalisiert Keratinozyten in Kooperation mit E7; u.a. p53-Bindung und Degradation.
E7	Onkoprotein; immortalisiert Keratinozyten in Kooperation mit E6.

Abbildung 11: Das hüllenlose HPV besteht aus dem äusseren, aus Kapsomeren aufgebauten Kapsid und dem Genom und hat einen Durchmesser von 45-55nm.



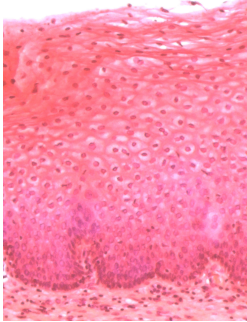
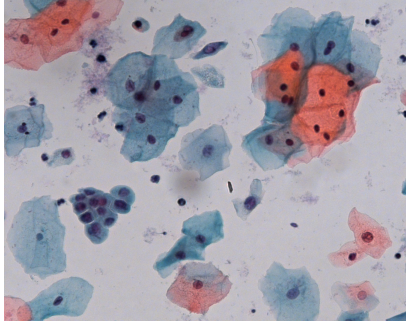
Die Klassifikation der Papillomaviren erfolgt durch Vergleich der DNA-Sequenz des L1-Gens. Die Namensgebung der HPV-Typen (HPV 16 usw.) erfolgt nach einem numerischen System, nach der Reihenfolge der Isolation einzelner Typen. Jeder neue HPV-Typ unterscheidet sich per definitionem in mehr als 50% der Nukleotidsequenzen der DNA von den übrigen Virustypen. Rund 100 HPV-Typen sind bekannt, deren komplettes Genom sequenziert ist und von weit über 100 HPV-Typen, die vermutlich neue Genotypen darstellen, sind die DNA-Sequenzen partiell bekannt (143). Die im Genitalbereich vorkommenden HPV-Typen werden ausserdem mit Bezug auf ihre Prävalenz in niedrig- (CIN1) und hochgradigen (CIN2/3) Krebsvorstufen und in Zervixkarzinomen in Niedrigrisiko- (LR HPV) und Hochrisiko- (HR HPV) Typen eingeteilt, was im Rahmen der Karzinomvorsorge von praktischer Bedeutung ist (208, 357, 412, 585). Die Zahl der Virustypen in der Hochrisikogruppe steigt stetig an (58). In der 2007 erschienenen IARC-Monographie über die Kanzerogenität von HPV werden die Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 54, 52, 58, 59 und 66 übereinstimmend mit Karzinom in Zusammenhang gebracht, und auch für die HPV-Typen 26, 68, 73 und 82 liegen entsprechende Hinweise vor (237).

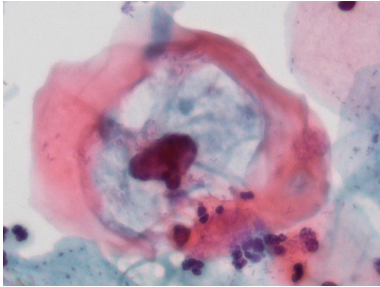
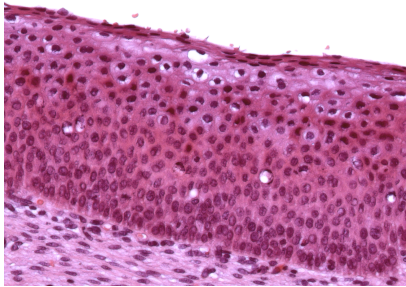
Die Bezeichnungen Strukturproteine und Kapsid-Protein werden in der Literatur gleichbedeutend verwendet. Die Bezeichnungen humane Papillomaviren und humanpathogene Papillomaviren werden in der Literatur gleichbedeutend verwendet und mit HPV abgekürzt.

24. Der Lebenszyklus und die Onkogenese der Papillomaviren

Zu unterscheiden sind die latente, die aktive/produktive und die chronische HPV-Infektion:

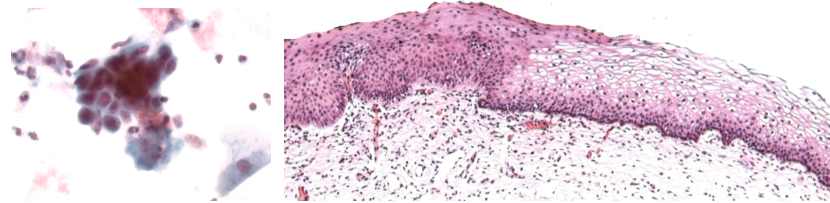
Die latente Infektion	HPV dringen bei direktem Kontakt durch Mikroläsionen ins Epithel ein. Einfach gelingt dies, wenn das Epithel durch bakterielle oder mykotische Infektionen geschädigt ist. Die günstigste Lokalisation stellt die wegen metaplastischer Veränderungen vulnerable Transformationszone (TZ) dar (469). Infiziert werden teilungsfähige Basalzellen, unreife Metaplasiezellen oder Reservezellen (76). Die Virionen werden von diesen Zellen durch Endozytose aufgenommen und gelangen in den Zellkern, wo sie episomal liegen und die virale DNA enthüllt wird. Die
------------------------------	---

	<p>virale Genexpression ist zu diesem Zeitpunkt der Infektion weitgehend unterdrückt. Nur zwei Proteine (E1, E2), die für die Replikation der viralen DNA essentiell sind, werden schwach kodiert, wodurch das virale Genom auf 10-50 Kopien, d.h. in geringer Zahl, amplifiziert wird (208, 412). Aus diesem Grund können in den Zellen der Basalschicht virale DNA und Transkripte kaum nachgewiesen werden (412). Der HPV-Test am zytologischen Abstrich ist negativ und Zellschädigungen fehlen. Die Patientin ist nicht infektiös.</p> <p><i>Infektion von Basalzellen, jedoch keine virale Genexpression. Der Pathologe und Zytologe sehen keine Auffälligkeiten.</i></p> <div data-bbox="544 645 791 965">  </div> <div data-bbox="912 645 1319 965">  </div>
<p>Die aktive/produktive Infektion</p>	<p>Wird die latente Infektion z.B. bei reduzierter Immunkompetenz des Wirtes aktiviert, benützt das HPVirus Enzyme der Wirtszelle zu seiner raschen Vermehrung durch Replikation des Virusgenoms und Produktion von Strukturproteinen. Diese Produktion von Virionen ist nur in differenzierten, nicht mehr teilungsfähigen Keratinozyten möglich, d.h. der virale Lebenszyklus ist eng mit dem Zelldifferenzierungsprogramm der Wirtszellen verknüpft (208). Die infizierte Basalzelle wandert transdermal, teilt sich dabei und differenziert zu reifen Superfizialzellen. Die viralen Genome replizieren einmal pro Zellzyklus parallel mit den Wirtszellchromosomen und werden auf die Tochterzellen verteilt. Mit dieser fortschreitenden Differenzierung der Keratinozyten erreicht somit die virale DNA transdermal höhere Schichten des Epithels. Im Stratum spinosum induziert die Expression des viralen E7-Proteins in den Zellen der Wirtszelle den Eintritt in die S-Phase, was gute Voraussetzungen für die Replikation der viralen DNA schafft. In dieser Phase treten virale Stoffwechselprodukte aus dem Zellkern in das Zytoplasma aus. Dadurch werden die Zellen blasig aufgetrieben, es bilden sich unregelmässige perinukleäre Höfe. Diese Zellen werden als Koilozyten bezeichnet und finden sich in der Intermediär- und Superfizialzellschicht. Gleichzeitig erfolgt die Transkription und Translation der Virusstrukturproteine L1 und L2 sowie der Zusammenbau (Assembly) zum kompletten HP-Virion. Reife Virionen werden mit abgeschilferten Zellen der Superfizialschicht, welche im Vaginallumen lysiert werden, freigesetzt (153). Ausserhalb der Wirtszelle bleiben HPV lange Zeit stabil und infektiös. Dieser nur intraepithelial ablaufende Lebenszyklus</p>

	<p>von HPV verhindert einen näheren Kontakt zum Immunsystem, was eine chronische Infektion begünstigt. Eine andere Situation liegt vor, wenn infizierte Basalzellen auf die HPV-Infektion mit verstärkter Proliferation reagieren. Dies führt dazu, dass die epitheliale Ausreifung überstürzt abläuft, wodurch es zeitweise zu oberflächlicher Verhornung kommt. Dabei entstehen aus den Koilozyten der Intermediär- und Superficialzellschicht atypische Hornzellen, sogenannte Dyskeratozyten. Auch diese werden abgeschilfert, lysiert und setzen intakte HPV- Virionen frei, die zur Reinfektion des Epithels und zur Infektion des Sexualpartners fähig sind. Die Patientin ist somit infektiös und der HPV-Test ist positiv. Noch ist aber die HPV-Infektion für das Epithel ein harmloses Ereignis. Dank dem körpereigenen Immunsystem und dem Einsatz zytotoxischer Lymphozyten und natürlicher Killerzellen klingt diese HPV-Infektion bei über 95% der Patientinnen folgenlos ab. Die Patientinnen sind geheilt und nicht mehr infektiös. Die zytologischen und histologischen Befunde normalisieren sich vollständig. Die HPV-Infektion war passager.</p> <p><i>Bei der aktiven/produktiven Infektion entstehen im Zellkern massenhaft neue Virionen und zytologisch und histologisch zeigen sich Koilozyten.</i></p> <div data-bbox="544 1032 925 1317">  </div> <div data-bbox="967 1032 1374 1317">  </div>
<p>Die chronische Infektion</p>	<p>Gelingt es dem menschlichen Organismus nicht, mit dem eigenen Immunsystem die HPV-Infektion zu eliminieren, so kommt es zur Persistenz der HPV-Infektion mit der Folge von Zellanomalien, die über Dysplasien bis zum Karzinom führen können (208). Voraussetzung ist, dass das HPV-Virus Teile seiner Erbsubstanz in das Genom der Wirtszelle integriert. Teile der viralen DNA gehen dabei verloren, vor allem das Gen 2, ein Regulator der DNA-Transkription. Dies hat zur Folge, dass die Synthese kompletter Viren nicht mehr möglich ist. Dies erklärt, warum in Zervixkarzinomen Virionen nicht nachweisbar sind, die virale DNA aber persistiert und die HPV-Gene E6 und E7 exprimiert werden. Diese beiden Genprodukte interagieren mit zellulären Proteinen, welche den normalen Zellzyklus kontrollieren. Die Folge ist eine Störung der Differenzierung infizierter, teilungsfähiger Basalzellen, was in gesteigerter Proliferation, genetischer Instabilität und Akkumulation onkogener Mutationen zum Ausdruck kommt. Mit dem Einbau von Teilen seiner Erbsubstanz in das Genom der Wirtszelle kann somit das</p>

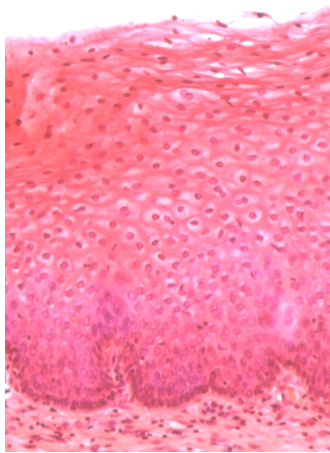
HR HP-Virus sein onkogenes Potential entfalten (18, 208, 586). Die Onkoproteine E6 und E7 genitaler HPV haben verschiedene zelluläre Angriffspunkte (323, 355), wovon p53 und pRB (retinoblastoma tumor suppressor protein) die bekanntesten sind. Die Funktionen von E6 und E7 sind bekannt (323, 355). Das Onkoprotein E6 ist hauptsächlich im Zellkern lokalisiert und erreicht in Kooperation mit E7 die Immortalisation von Keratinozyten. Bei genitalen HR HPV steht dabei die Interaktion von E6 mit dem Tumorsuppressorgen p53 im Zentrum, welches für die Stabilität des Genoms der Wirtszelle verantwortlich ist. Erleidet die DNA der Wirtszelle einen Schaden, so wird unter normalen Umständen die Expression von p53 erhöht, wodurch verschiedene zelluläre Reparaturgene aktiviert werden. Als Folge wird der Zellzyklus entweder in der G1-Phase gestoppt, so dass der Zelle vor Eintritt in die S-Phase Zeit bleibt, den DNA-Schaden zu reparieren, d.h. die Mutation zu vermeiden, oder aber die Zelle erleidet aufgrund des schweren Genomschadens den programmierten Zelltod (Apoptose) und wird eliminiert. Diese Reparatur- und Eliminationsprozesse werden durch E6 von genitalen HR HPV dadurch gestört, dass p53 an intrazelluläre Proteine gebunden und lysiert wird. Diese Degradation von p53 führt zu erhöhter genetischer Instabilität und zur Akkumulation onkogener Mutationen (282). Neben der Bindung und Degradation von p53 sind für genitale HPV weitere Interaktionen mit anderen zellulären Proteinen bekannt. So interagiert E6 von HPV 16 und HPV 18 mit einem Protein, welches unter physiologischen Bedingungen in differenzierten Keratinozyten exprimiert wird und die Apoptose einleitet. Die Interaktion mit E6 verhindert diese Apoptose (532). E7-Proteine genitaler HR HPV, die vorwiegend im Zellkern der Wirtszelle lokalisiert sind, wirken transformierend, stimulieren die DNA-Synthese, aktivieren die Transkription und steigern die Proliferation, indem sie mit zahlreichen zellulären Proteinen interagieren, die für die Kontrolle des Zellzyklus oder die transkriptionelle Regulation zuständig sind. Das Retinoblastomprotein pRB (retinoblastoma tumor suppressor protein) ist ein Produkt des Tumorsuppressorgens und kontrolliert den Zellzyklus. Wird das pRB durch Interaktion mit E7-Protein ausgeschaltet, so wird dessen Kontrolle über den Zellzyklus ausgeschaltet (282). Im Endeffekt erreicht die Kooperation der Onkoproteine E6 und E7 von HR HPV die Deregulation von Keratinozyten, die fortlaufend proliferieren, wodurch die Transformation zur Tumorzelle möglich wird. Parallel zu diesen Störungen entwickelt sich der zytologische Befund, der alle Übergänge von Karzinomvorstadien bis zur Karzinomzelle erkennen lässt. Der HPV-Test am zytologischen Abstrich ist positiv. Die Viruspersistenz ist insgesamt ein seltenes Ereignis.

Virale Genexpression in den teilungsfähigen Basalzellen. Die aktivierte E6/E7 Onkogenexpression führt zur genetischen Instabilität. Die Dysplasie lässt sich zytologisch und histologisch erkennen.

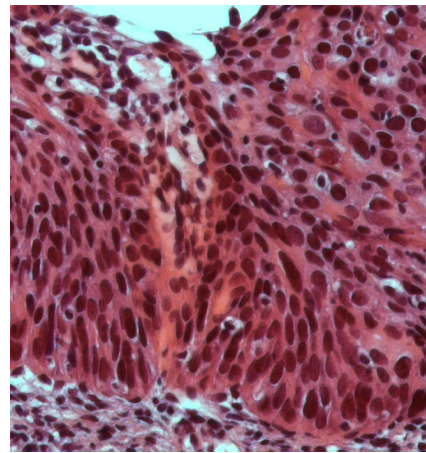


Beim Koilozyten liegt das Virus intakt episomal. Bei der dysplastischen Zelle hat das Virus Teile seiner genetischen Information in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Dieses Virus vermehrt sich nicht mehr, d.h. mit zunehmenden Zellveränderungen nehmen die Virusvermehrung und die Virusfreisetzung ab, was gleichbedeutend ist mit der Abnahme der Infektiosität der Patientin. Weil in dysplastischen Zellen praktisch keine Virusprodukte mehr vorhanden sind, sind diese Zellen weniger immunogen, d.h. sie produzieren praktisch keine Stoffe mehr, welche eine Immunantwort provozieren würden. Trotzdem kann der menschliche Organismus mit Hilfe seines eigenen Immunsystems noch einen Teil der schweren Dysplasien zur Regression bringen. Zytologisch und histologisch wird die Koilozytose durch die Dysplasie verdrängt. Durch Selektion von E6/E7 Onkogen-exprimierender Zellklone kommt es zu einem Wachstumsvorteil dysplastischer Zellklone.

Dysplastisches Epithel: Im dysplastischen Epithel sind Virusvermehrung und –freisetzung reduziert.



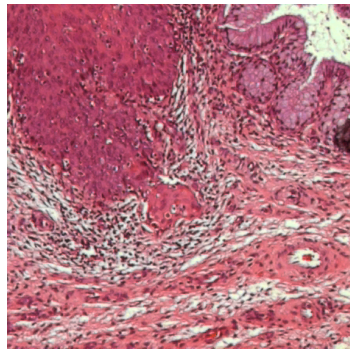
Normales mehrschichtiges Plattenepithel



Schwer dysplastisches Epithel

Während der infektiösen Phase werden die beiden viralen Onkoproteine E6 und E7 nur auf einem niedrigen Niveau exprimiert. Während der Progression zur Präkanzerose dagegen wird die E6 und E7 Expression dereguliert, was zu deren Überexpression führt bei Läsionen, die die gesamte Epitheldicke einnehmen. In den Karzinomzellen ist das intakte Virion meist nicht mehr vorhanden, d.h. die Patientin ist nicht mehr infektiös. Die virale DNA aber kann persistieren und die HPV-Gene E6 und E7 können exprimiert werden. Sind Kapsidantigene immunhistochemisch zu identifizieren, so spricht dies eher für eine produktive HPV-Infektion und für die Infektiosität des Tumors (412).

Invasives Karzinom: Wird die Basalmembran von den Karzinomzellen durchbrochen, liegt ein invasives Karzinom vor.



Anerkannt ist, dass die Infektion mit spezifischen HPV-Typen ein notwendiger, aber alleine nicht ausreichender Grund für ein Zervixkarzinom ist und, dass die Progression einer durch HPV-Infektion verursachten Läsion zum malignen Tumor abhängt von zusätzlichen Co-Faktoren wie Infektionen, chemischen Co-Karzinogenen und Faktoren, die von der Immunantwort des Wirtes abhängig sind (270).

Die beiden Phasen der HPV-Infektion, die produktive und die chronische (= persistierende) Infektion werden in der dichotomen Teilung des Bethesda Systems 2001 zur Klassifikation zytologischer Befunde (TBS2001) berücksichtigt. Das zytologische Bild der produktiven HPV-Infektion entspricht der leichten Epitheldysplasie LSIL (PapIIIID, CIN1) und die chronische Infektion mit DNA-Integration entspricht zytologisch HSIL (CIN2/3) mit DNA-Vermehrung und Mutationen. Bei HSIL finden sich hochgradig dysplastische Zellen, die ungehemmt proliferieren, aber nicht differenzieren.

In der Literatur fällt auf, dass die Begriffe transiente und chronische HPV-Infektion vielfach verwendet werden ohne zeitliche Definition.

Die meisten Autoren führen die Begriffe transiente und persistierende HPV-Infektion mit der Angabe, dass unter transientser Infektion die produktive Infektion, der „Zervixschnupfen“ mit Potential zur Abheilung und unter persistierender HPV-Infektion die Infektion mit dem Potential zur Progression zu verstehen ist. Der Symposiumsbericht „Früherkennung beim Gebärmutterhalskrebs – PCR versus Hybrid Capture R2: analytische versus klinische Sensitivität“ (18. Fortbildungstagung für klinische Zytologie in München vom 25.11.2005) grenzt die persistierende Infektion von der transienten Infektion dadurch ab, dass für die persistierende HPV-Infektion 2 positive HPV-Tests innerhalb von ≥ 12 Monaten gefordert werden.

25. Der natürliche Verlauf der zervikalen HPV-Infektion

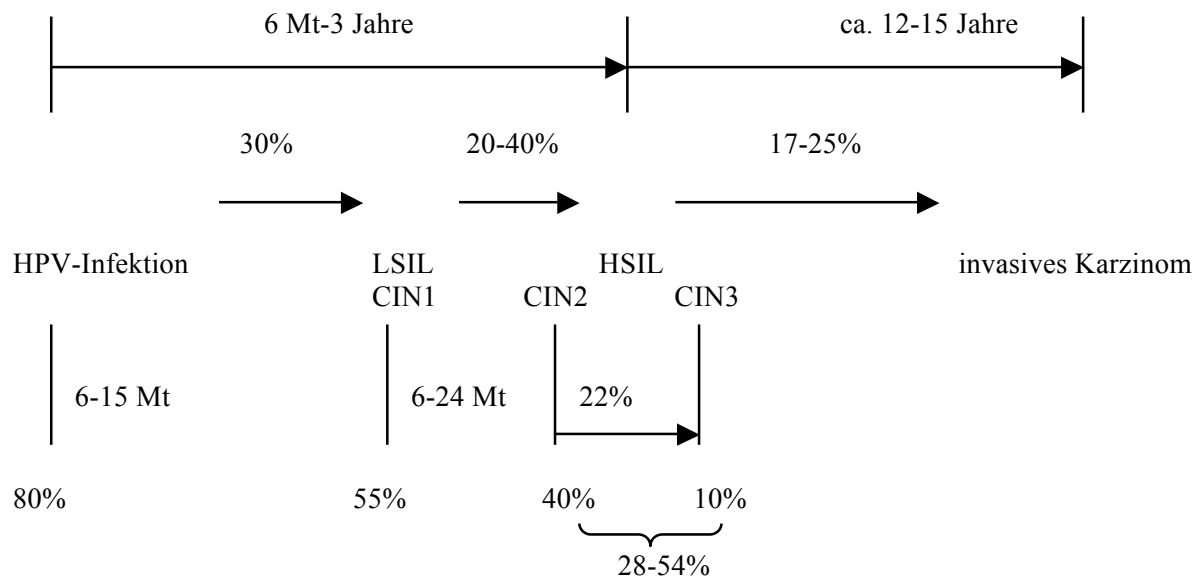
Allgemein anerkannt ist, dass die HPV-Infektion eine geläufige, genital übertragbare Infektion darstellt und die chronische HPV-Infektion die Vorbedingung für die Entwicklung einer zervikalen Neoplasie ist (369, 370). Das Risiko für sexuell aktive Frauen, sich im Laufe ihres Lebens mit HPV zu infizieren, wird auf 30-70% geschätzt (60, 476, 535). Dennoch wird in der Literatur angegeben, dass die HPV-Prävalenz in der Normalbevölkerung nur etwa 3% beträgt (520). Andere Autoren (287, 410) geben an, dass 5-15% der ≥ 30 -jährigen Frauen positiv auf HR HPV getestet werden. In den USA sind

20 Millionen Menschen HPV-infiziert, und 5.5 Millionen Neuinfektionen kommen jährlich dazu (529). Clavel et al (108) fanden in Frankreich die höchste Prävalenz (23.6%) von HR HPV-Infektionen bei Frauen im Alter von 20-30 Jahren. Dies entspricht den Erfahrungen von Herrero et al (211), die in Costa Rica mit PCR die höchste Prävalenz von HPV-Infektionen bei Frauen im Alter von >25 Jahren fanden. Zeitliche Angaben zum natürlichen Verlauf der zervikalen HPV-Infektion variieren in der Literatur erheblich. Aus diesem Grund werden in Tab.4 Daten aus repräsentativen Studien zusammengestellt und eine detaillierte Darstellung gegeben. Als Erklärung für die unterschiedlichen Angaben zeigten Park et al (401), dass histologisch Herde von CIN1 und CIN3 mit verschiedenen HPV-Typen in der gleichen Zervixläsion vorkommen können mit der Folge einer unterschiedlichen Entwicklung im Sinne von Regredienz und Progredienz. In der älteren Literatur dauert die Laufzeit bis zum in situ-Karzinom (CIS) bei CIN1 6 Jahre, bei CIN2 4 Jahre und bei CIN3 1 Jahr (426, 497). In diesen Publikationen aus den Jahren 1969 (426) und 1987 (497) werden CIN3 und CIS noch nicht gleichgesetzt. Nach Soost (499) existiert das CIS, bei dem das Epithel nur noch aus unreifen atypischen Zellen aufgebaut ist, nochmals für eine weitere Periode von 5-15 Jahren bis ein mikroinvasives Karzinom mit einer Infiltrationstiefe von <1mm auftritt (88).

Zwischen HPV-Infektion und der Entstehung eines invasiven Karzinoms liegen Jahre. Die HPV-Infektion und jede intraepitheliale Neoplasie hat eine Selbstheilungstendenz. Von den HPV-Infektionen gehen 30% in LSIL über. 88% (463) bis 90% (385, 535), nach anderen Angaben 60-80% (366) heilen spontan, d.h. bilden sich innerhalb von 6-15 Monaten zu normalem Epithel zurück. 20-40% der LSIL entwickeln sich zu HSIL, aber 55% der LSIL heilen innerhalb von 6-24 Monaten aus (131, 352). 22% der CIN2 entwickeln sich weiter zu CIN3, aber auch CIN3-Läsionen haben noch eine Selbstheilungstendenz von 10% (270). Von den schweren Dysplasien (CIN2/3) bilden sich 28-54% zurück und ohne Therapie gehen 17-25% in ein invasives Karzinom über. Zu beachten gilt es, dass sich 3-4% der HPV-Infektionen direkt zu schweren Dysplasien entwickeln (Abb.12). Abb.12 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung umso geringer ist, je höher der Grad der Dysplasie ist und je länger die HPV-Infektion gedauert hat (58). Die Hypothese, dass CIN1 die morphologische Manifestation der sich in der Regel selbst limitierenden, sexuell übertragbaren HPV-Infektion ist, wird von Kiviat (270) in einer 1996 erschienen Übersichtsarbeit zum natürlichen Verlauf zervikalen Neoplasien unterstützt. Die Hypothese, dass sich CIN3 aus einer vorausgehenden CIN1 entwickelt, hat breite Akzeptanz. Dafür spricht die Beobachtung, dass Frauen, bei welchen ein invasives Zervixkarzinom nachgewiesen wird, häufig eine Anamnese von CIN1 haben (68). Gegen diese Hypothese sprechen die Daten einer Kohortenstudie, welche die Beziehung von HR HPV-Infektion und Entwicklung von CIN2/3 zum Thema hat und die nachweist, dass bei den meisten Frauen, welche CIN2/3 entwickeln, vorgängig keine CIN1 nachgewiesen wurde (282).

In dieser Studie (282) erwies sich der Nachweis von HR HPV als besserer Prädiktor für die Entwicklung von CIN2/3 als der Nachweis von CIN1. In dieser Richtung sprechen auch die Daten von Cuzick et al (135), welche bei zytologisch negativen Frauen, die aufgrund eines positiven HR HPV-Tests zur kolposkopischen Biopsie überwiesen wurden, histologisch eine hohe Rate (38%, 33 von 88 Fällen) von CIN2/3 nachweisen konnten, ohne dass je eine CIN1 dokumentiert worden war.

Abbildung 12: Der zeitliche Ablauf von Progredienz und Regredienz zervikaler HPV-Infektionen



Östor AG. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192
 Ho GYP et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428
 Woodman CB et al. *Lancet* 2001; 357: 1831-1836
 Winer RL et al. *J Inf Dis* 2005; 191: 731-738

Den detaillierten Angaben einzelner Autoren zum natürlichen Verlauf zervikaler HPV-Infektionen ist Folgendes zu entnehmen (Tab.4):

- Auch nicht eindeutige oder geringgradige epitheliale Zellveränderungen (ASC-US, LSIL) haben das Risiko der Progression.
- Je ausgeprägter die epithelialen Zellveränderungen sind, umso höher ist das Risiko der Progression zu HSIL oder Karzinom.
- Das Risiko der Progression steigt mit der Dauer der Persistenz der epithelialen Zellveränderungen.
- Auch hochgradige epitheliale Zellveränderungen (CIN2/3) haben noch ein beachtliches Regressionspotential zur Norm.
- Je höher der Grad der epithelialen Zellveränderung ist, umso geringer ist die Rate an Rückbildungen zur Norm.

Tabelle 4: Angaben aus der Literatur betreffend Progression, Regression und Persistenz epithelialer Läsionen an der Cervix uteri (folgende Seite)

Tabelle 4: Angaben aus der Literatur betreffend Progression, Regression und Persistenz epithelialer Läsionen an der Cervix uteri

Autor(en)	Publikations-jahr	Zeitraum (Monate)	Progression					Regression			Persistenz			
			ASC-U → HSIL	ASC-US → Ca	LSIL → HSIL	LSIL → Ca	HSIL → Ca	AS- CUS→ normal	LSIL → normal	HSIL → normal	CIN1	CIN2	CIN2/3	CIN3
Östör (36)	1993					1%	CIN3: > 12%		57%	32%	32%	35%		> 56%
Mitchell et al (325)	1996						bis 36%							
Melnikow et al (543)	1998	6		0.06%	6.6%								23.4%	
		24	7.1%		20.8%	0.15%	1.4%	68.2%	47.4%	35%				
Helowatny et al (336)	1999	24			0.06%	0.1%	CIN2: 0.3%		44.3%					
		120			2.8%	0.4%	CIN3: 1.6% CIN2: 1.2% CIN3: 3.9%		87.7%					
ALTS (19)	2000								70-80%					
ALTS (269)	2003	24	8-9%											
Jordan et al (901)	2008				0-30%	< 1%			60-70%		15%			
Gesamtbereich			7.1-9%	0.06%	0-30%	0.1-1%	0.3-36%	68.2%	47-87%	32-35%				

Auf dem Hintergrund dieser Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der zervikalen HPV-Infektion und den Daten einer Kohortenstudie an 777 Frauen mit persistierender HR HPV-Infektion bestätigen Schiffman et al (450) in ihrer 2007 veröffentlichten Publikation, dass das Risiko für Präkanzerose mit der Dauer der persistierenden HPV-Infektion ansteigt, während die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung abnimmt. Die Autoren (450) befürworten deshalb bei Frauen ohne Kinderwunsch die Therapie einer zervikalen HR HPV-Infektion, vor allem einer Infektion mit HPV 16, nach einer Beobachtungszeit von 12-24 Monaten. Zu dieser Publikation ist anzufügen, dass Schiffman et al (450) die Beurteilung HSIL (CIN2 und CIN3) nicht verwenden, sondern nur CIN3 (schwere Dysplasie, schwere Dyskariose, CIS) als echte Präkanzerose anerkennen, bei welcher die undifferenzierten Zellen mit integrierter HPV-DNA die gesamte Dicke des Epithels einnehmen. CIN2 dagegen wird nach Angabe dieser Autoren (450) gelegentlich auch durch nicht-kanzerogene HPV-Typen (LR HPV) verursacht und hat deshalb nur fraglich Progressionspotential.

CIN1 stellt keine Präkanzerose dar. Selbst wenn bei histologischem Nachweis von CIN1 HR HPV nachgewiesen ist, stellt CIN1 nach Ansicht dieser Autoren (450) kein höheres Risiko für die Entwicklung einer CIN3 dar als eine negative Biopsie. Die Autoren (450) weisen ausserdem darauf hin, dass die Zeitspanne zwischen Infektion und Auftreten erster mikroskopischer Zeichen der Präkanzerose kurz sein kann, oft weniger als 5 Jahre, und dass Präkanzerosen sich schon innerhalb von 2 Jahren nach Kohabitarche histologisch nachweisen lassen.

Die biologische Bedeutung und das Risiko der Invasion solcher früh auftretender Präkanzerosen ist bis heute nicht bekannt.

Für die Kenntnis des natürlichen Verlaufs von HPV-Infektionen sind Angaben aus der Literatur zur Entwicklung von histologisch gesicherten hochgradigen Dysplasien bei Normalbefund, ASC-US und LSIL in der Ausgangszytologie von grossem Interesse.

Dazu zeigten Zielinski et al (584) in einer retrospektiven Fallkontrollstudie an Archivmaterial von 57 Frauen mit normaler Zervixzytologie, die später ein Zervixkarzinom entwickelten, dass der positive HR HPV Nachweis einem abnormen zytologischen Befund um 2 Jahre vorausging. Die Autoren (584) schliessen daraus, dass der HR HPV Test dazu geeignet ist, falsch-negative (unterbewertete) Zytologien bei Frauen mit Risiko für Zervixkarzinom zu identifizieren.

Auch Clavel et al (108) stellten in einer Verlaufskontrolle 4-20 Monate nach Studienbeginn bei 72.7% der HR HPV-positiven Frauen mit normalem Resultat der konventionellen Zytologie und bei 22.7% (15/66) derjenigen mit persistierender HR HPV-Infektion das Auftreten einer histologisch gesicherten HSIL fest.

Eine longitudinale Studie zum natürlichen Verlauf von initial normaler Zytologie bis histologisch gesicherter HSIL führten Bory et al (59) durch. Ziel der Studie war, mittels wiederholtem HC2-Test diejenigen Frauen herauszufiltern, die während der Beobachtungszeit als Ausdruck der Progression eine HSIL entwickelten. Es wurden 3091 Frauen eingeschlossen, die mit Zytologie, HR HC2-Test, Kolposkopie und Biopsie überwacht wurden. Von den 3091 Frauen wiesen 659 initial einen positiven HR HC2-Test auf; 241 (36.6%) dieser Frauen hatten auch in 2-4 Nachkontrollen einen positiven HR HC2-Test, und bei 51 (21.1%) der Frauen mit wiederholt positivem HR HC2-Test war nach 4-36 Monaten histologisch eine HSIL nachweisbar. Bei den Frauen mit einmalig positivem HR-HC2-Test, d.h. mit transienter oder regressiver HR HPV-Infektion, wurde hingegen im gleichen Zeitraum keine HSIL

gefunden. Von den 2432 Frauen mit initial normaler Zervixzytologie und negativem HR HC2-Test entwickelten im gleichen Zeitraum nur 2 (0.08%) eine HSIL. Bei diesen beiden bei Studienbeginn HR HPV-negativen Frauen war zum Zeitpunkt der Diagnose der HSIL (nach 18 bzw. 24 Monaten) der HR HC2-Test positiv. Diese Studie (59) zeigt, dass Frauen mit initial normaler Zervixzytologie, aber positivem HR HC2-Test, ein relatives Risiko (RR) von 96.7 (95% CI=95.8-97.7) haben, während der Beobachtungszeit an HSIL zu erkranken. Das RR steigt auf 237 (95% CI=222.8-251.8), wenn der HR HPV-Test bei 2 Kontrollen positiv ist, und es steigt auf 314.3 (95% CI=260.7-367.9), wenn der HR HPV-Test bei 3 Kontrollen positiv ist. Damit erbrachten die Autoren (59) den Nachweis, dass der HR HC2-Test eine persistierende und damit wiederholt nachweisbare HR HPV-Infektion anzeigen und jene Frauen mit normalem Resultat der initialen Zytologie, aber mit dem Risiko der Entwicklung einer HSIL selektionieren kann.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach der spontanen Entwicklung der Befunde ASC-US und LSIL in der Exfoliativzytologie (139, 268) – dies, weil Jones (254) in einer Literaturübersicht publizierte, dass der zytologischen Interpretation ASC-US in 13-25% LSIL und in 5-13% HSIL zugrunde liegt. Entscheidend beeinflusst wird die zukünftige Entwicklung einer normalen Zytologie, ASC-US und LSIL durch den Nachweis einer HPV-Infektion. Dazu zeigten longitudinale Untersuchungen an erwachsenen Frauen mit normalem zytologischem Befund und positivem HPV-DNA-Nachweis zu Beginn der Studie, dass das kumulative Risiko für ASC-US oder LSIL 1-2 Jahre nach Studienbeginn auf 25-50% ansteigt, um nach ungefähr 4 Jahren wieder auf das Ausgangsniveau von unter 5% abzusinken (96, 351). An einer STD-Klinik stellten Koutsky et al (282) fest, dass 23% der Frauen, die initial eine normale Zervixzytologie und einen negativen HPV-Test aufwiesen, nach HPV-Infektion innerhalb von 2 Jahren eine hochgradige Dysplasie (CIN2/3) entwickelten. Bei Frauen, die HPV-negativ blieben, betrug dieses Risiko hingegen nur 2%. Diese Daten stimmen mit jenen von Bory et al (59) überein. Auch Winer et al (559) zeigten, dass Präkanzerosen nach HPV-Infektion in kurzer Zeit entstehen können. Diese Autoren (559) führten ihre Studie an 600 Studentinnen im Alter von 18-20 Jahren durch, und die HR HPV-Typen 16 und 18 wurden mit PCR identifiziert. Die Studie ergab, dass 20% der Frauen, die sich mit einem dieser HPV-Typen infizierten, innerhalb von 36 Monaten eine CIN2 und knapp 7% eine CIN3 entwickelten. Die Hälfte dieser hochgradigen Dysplasien wurde sogar bereits nach 14 Monaten festgestellt.

Damit übereinstimmende Daten ergab auch die Metaanalyse von Melinkow et al (336), die feststellten, dass innerhalb von 24 Monaten die mittlere Progressionsrate von ASC-US zu HSIL 7.1% und von LSIL zu HSIL 20.8% beträgt. Die mittlere Regressionsrate zu einem normalen Zytologiebefund betrug für ASC-US 68.2%, für LSIL 47.4% und für HSIL 35.0%.

Clifford et al (113) gingen in einer weltweiten Metaanalyse den Fragen nach, mit welchen HPV-Typen LSIL assoziiert ist und welche Genotypen die Progression von LSIL zum Zervixkarzinom prioritär erreichen. Es wurden 55 Studien mit 8308 Fällen eingeschlossen. Diese Analyse zeigte, dass die Detektionsrate von HPV bei LSIL in Nordamerika 80%, in den anderen Regionen aber weniger als 70% betrug, was die Autoren (113) auf Unterschiede in der Interpretation von LSIL zurückführten. Unter 5910 HPV-positiven LSIL war HPV 16 der am häufigsten assoziierte Genotyp (26.3%), gefolgt von HPV 31 (11.5%), HPV 51 (10.6%) und HPV 53 (10%). In Afrika waren HPV-positive Frauen mit LSIL 2 mal seltener mit HPV 16 infiziert als in Europa, und in Nordamerika waren HPV-positive LSIL häufiger mit HPV 18 infiziert als in Europa, Zentral- und Südamerika. Das Verhältnis

der Prävalenz von invasivem Plattenepithelkarzinom (SCC) zu LSIL zeigte auf, dass HPV 16 2-mal und HPV 18 1.5-mal häufiger in SCC vorkam als in HPV-positiven LSIL, was als Ausdruck dafür gewertet wurde, dass diese Genotypen häufiger zur Progression von LSIL zu SCC führen als andere HPV-Typen, bei denen das Verhältnis der Prävalenz zwischen SCC und LSIL bei 0.05-0.85 liegt. Für die Praxis könnte diese unterschiedliche Verteilung von HPV-Typen in SCC und LSIL bedeuten, dass die HPV-Genotypisierung bei LSIL einen Hinweis auf das Risiko der Progression zum SCC geben kann.

Einige Publikationen, die sich mit dem natürlichen Verlauf der zervikalen HPV-Infektion befassen, greifen die folgenden Fragestellungen heraus, auf die nachfolgend näher eingegangen wird:

1. Das onkogene Potential von HPV 16 und 18
2. Die onkogene Bedeutung der Viruslast
3. Die onkogene Bedeutung der Infektion mit mehreren HPV-Typen
4. Die Abhängigkeit der HPV-Prävalenz vom Alter der Frau

25.1. Das onkogene Potential von HR HPV 16 und HR HPV 18

Zum unterschiedlichen karzinogenen Potential von HPV 16 und HPV 18 publizierten Arends et al (19) 1993, dass HPV 18 ein höheres malignes Potential hat als HPV 16, d.h. dass die Assoziation mit HPV 18 belastet ist mit einem grösseren Risiko für Progression von CIN oder einem rascheren Übergang in ein Zervixkarzinom. Diese Erkenntnis basierte auf Testung mittels PCR bei 47 Zervixkarzinomen, 60 Fällen von CIN und 24 Proben von histologisch normalen Zervices. Erwartungsgemäss war die Prävalenz von HPV 16 und HPV 18 hoch in Karzinomen (79%) und CIN2/3 (60%), tief in CIN1 (25%) und fehlend in den normalen Kontrollen. Wurden HPV 16 und HPV 18 gesondert betrachtet, zeigte sich statistisch ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden HR HPV-Typen, indem HPV 18 assoziiert war mit weiter fortgeschrittenen Erkrankungen als HPV 16. Als approximatives Mass für das Risiko oder die Rate an Übergängen von CIN2/3 in ein Karzinom, wurde die CANCER/CIN prevalence ratio herangezogen und diese aus dem Quotienten der Prävalenz von HPV in Plattenepithelkarzinomen und in dysplastischen Läsionen errechnet. Diese CANCER/CIN ratio betrug 1.2 für HPV 16 und 2.3 für HPV 18. Diese 2-fach höhere Prävalenzratio legt nach den Autoren (19) nahe, davon auszugehen, dass die Assoziation mit HPV 18 mit einem höheren Risiko von Progression oder einem rascheren Übergang, d.h. einer kürzeren Transitzeit von CIN2/3 in ein Karzinom einhergeht. In dieser Studie war HPV 16 (58%) in Plattenepithelkarzinomen 2.5mal häufiger nachweisbar als HPV 18 (23%), aber in den prognostisch schlechteren Adenokarzinomen fanden sich beide Typen mit gleicher Prävalenz von 41%, was ein Hinweis darauf sein kann, dass der HPV-Typ Einfluss ausübt auf die Differenzierung von Karzinomzellen. Mit 39% die gleich hohe Prävalenz von HR HPV 18 in zervikalen Adenokarzinomen fanden auch Castellsague et al (90), und diese Prävalenz ist statistisch signifikant grösser ($p < 0.001$) als bei Plattenepithelkarzinomen mit 18%.

Zum gleichen Resultat führten auch die Untersuchungen von Kurman et al (293). Diese Autoren (293) berichteten nicht nur darüber, dass HPV 18 im Vergleich zu HPV 16 häufiger in Adenokarzinomen der Zervix gefunden wird, sondern auch, dass HPV 18 assoziiert ist mit geringerem Differenzierungsgrad und schlechterer Prognose. Ausserdem wiesen diese Autoren (293) ebenfalls nach, dass die As-

soziation mit HPV 18 eine höhere CANCER/CIN Ratio von 7.3 (22% vs 3%) hat als HPV 16 mit einer Ratio von 1.1 (41% vs 37%).

In der Studie von Chatterjee et al (102) an 116 Patientinnen mit histologisch bestätigtem Plattenepithelkarzinom wiesen 101 (87%) dieser Patientinnen ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO Ib+) auf. Bei 73% (85/116) dieser Patientinnen war zytologisch HPV-DNA nachweisbar, wobei die PCR-Typisierung bei 79 dieser Zytologien ergab, dass 31 (39.2%) positiv waren für HPV 16, 7 (8.8%) für HPV 18, 19 (24%) für HPV 16+18 und 22 (27.8%) für andere HPV-Typen. Die HPV-Prävalenz war unabhängig vom Tumorstadium. Auffällig dagegen war, dass sich der isolierte Nachweis von HPV 18 auf fortgeschrittene Tumorstadien beschränkte und beim Stadium FIGO Ib fehlte.

Auch Bonnez (58) weist darauf hin, dass HPV 18 bei der Induktion neoplastischer Zellen erfolgreicher ist als HPV 16 und erklärt dies mit der stärkeren Tendenz von HPV 18, Anteile des genetischen Materials in das Wirtsgenom zu integrieren.

Zum erhöhten Langzeitrisko über 10 Jahre für zervikale Präkanzerosen und Zervixkarzinome bei Infektionen mit HR HPV 16 und 18 führten Khan et al (266) eine Kohortenstudie an 20'810 Frauen durch. In allen Fällen wurde der HC2-Test durchgeführt und positive Testresultate auf HPV 16 und HPV 18 genotypisiert. Diese Resultate wurden korreliert mit dem histologischen Nachweis von CIN3 und Zervixkarzinom 10 Jahre später. Dabei ergab sich eine kumulative 10 Jahres-Inzidenzrate für CIN3+ bei HPV 16-positiven Frauen von 17.2% (95% CI=11.5-22.9%) und von 13.6% (95% CI=3.6-23.7%) für HPV 18-positive (HPV 16-negative) Frauen. Demgegenüber betrug die kumulative 10 Jahres-Inzidenzrate für CIN3+ bei Frauen, die mit anderen HR HPV-Typen (nicht HPV 16, 18) infiziert waren, nur 3% (95% CI=1.9-4.2%) und für HR HPV-negative Frauen sogar nur 0.8% (95% CI=0.6-1.1%). Die Subanalyse von Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren mit normaler Zytologie zu Beginn der Studie bestätigte diesen – von den HPV-Genotypen abhängigen – beobachteten Risikounterschied. Die Autoren (266) schliessen aus dieser Studie, dass das HPV-Screening mit Unterscheidung der Genotypen 16 und 18 von anderen HR HPV-Typen geeignet zur Identifikation von Frauen mit erhöhtem Langzeitrisko für CIN3+. Dies erlaubt andererseits auch, HR HPV-positive, aber HPV 16 und 18-negative Frauen weniger aggressiv zu behandeln. Auch Woodman et al (562) wiesen in einer prospektiven Kohortenstudie an 1075 Frauen im Alter von 15-19 Jahren nach, dass – verglichen mit HPV-negativen Frauen – Frauen mit HPV 16 und HPV 18-Infektionen ein relatives Risiko von 8.5% (95% CI=3.7-19.2%) bzw. 3.3% (95% CI=1.4-8.1%) haben für die Entwicklung einer CIN2+ 3 Jahre nach Aquisition der Infektion. Diese Daten über das onkogene Potential der Genotypen HPV 16 und 18 stimmen überein mit denjenigen anderer Studien (94, 102, 136, 282, 411, 559).

25.2. Die onkogene Bedeutung der Viruslast

Zur klinischen Bedeutung der Viruslast (virus load) als Prädiktor für die Progression zervikaler Läsionen sind die Meinungen in der Literatur geteilt. Zu den Befürwortern zählen Josefsson et al (257). Diese Autoren (257) gingen der Frage nach, ob die Viruslast erklärt, warum weniger als 1% der jungen HR HPV-positiven Frauen ein Zervixkarzinom entwickeln und demzufolge die Bestimmung der Viruslast ein Prädiktor für die Progression zu CIS ist. Dazu wurde bei 478 Frauen mit CIS, deren Daten im National Cancer Registry in Schweden gespeichert waren, mittels PCR der Gehalt an HPV 16-DNA an jeweils mehreren Archivabstrichen über einen Zeitraum von bis zu 26 Jahren, in welchen die Entwicklung von normaler Zytologie bis CIS beobachtet wurde, bestimmt. 608 Frauen wurden als

Kontrollen individuell zugeordnet. Diese Studie zeigte, dass das Risiko für CIN mit dem Gehalt an HPV 16-DNA ansteigt. Die Autoren (257) empfehlen deshalb, den Gehalt an HPV 16-DNA am zytologischen Abstrich zu bestimmen, um zu unterscheiden zwischen Infektionen mit geringem und solchen mit hohem Risiko der Progression zu CIS. Ylitalo et al (576) vermochten ausserdem zu zeigen, dass der HPV-DNA-Gehalt das Risiko der Entwicklung eines Zervixkarzinoms voraussagt bevor sich zytologische Veränderungen zeigen. Anderen Autoren (378, 537, 583) gelang der Nachweis, dass die Abnahme der HPV 16-Last der Normalisierung der Zytologie vorausging, d.h. dass ein Zusammenhang besteht zwischen Virusneutralisierung und Regression der zytologischen Veränderungen, wobei die Virusneutralisierung durchschnittlich 3-4 Monate vor der zytologischen Regression beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu ging aus Longitudinalstudien anderer Autoren, welche die Viruslast mit HC2-Test massen, hervor, dass sich diese Bestimmung nicht dazu eignet, eine zugrunde liegende HSIL (108, 109) zu detektieren oder deren Entwicklung vorauszusagen (59). Andererseits attestierten Cox et al (123), der mit HC2-Test semiquantitativ geschätzten Viruslast bei ASC-US einen hohen prädiktiven Wert für HSIL. Auch Schiffman et al (453) zeigten in ihrer – an einer Population in Costa Rica mit bekannt hohem Risiko für zervikale Läsionen durchgeführten – Untersuchung mit HC2-Test eine Assoziation zwischen Viruslast und Schweregrad der zervikalen Läsion. Je grösser die Viruslast war, umso höher war der Schweregrad der zervikalen Läsion. So betrug unter den HPV-DNA-positiven Frauen mit Zervixkarzinom die mittlere Viruslast 100.7pg/ml, bei denjenigen mit CIN2/3 84.6pg/ml, bei CIN1 76.8pg/ml und bei normaler Histologie 13.0pg/ml. Auch andere Autoren, welche sich bei Frauen mit hohem Risiko für CIN für das Screening mittels Bestimmung der Viruslast zusätzlich zur Zytologie aussprachen, haben nachgewiesen, dass die Viruslast einen Einfluss ausübt auf die Ausdehnung und den Schweregrad der zervikalen Läsion (519), sowie auf die Progression zu CIS (576). Eine Erklärung für widersprüchliche Angaben zum diagnostischen und prognostischen Stellenwert der Bestimmung der Viruslast, gaben Gravitt et al (196) mit ihrer vergleichenden Untersuchung mittels PCR und HC2-Test. In dieser Untersuchung stiegen die Messwerte für die Viruslast nur bei Anwendung der PCR mit dem Schweregrad der SIL an, nicht aber bei Bestimmung der Viruslast mit HC2-Test. Diese Studie (196) zeigte ausserdem, dass bei quantitativer Messung mit PCR die Viruslast von HPV 16 ansteigt mit dem Schweregrad der SIL im Gegensatz zur PCR-Messung der Viruslast von HPV 18. Diese zeigte nur einen Anstieg bei LSIL, während die Viruslast von HPV 18 bei HSIL und Karzinom auf dem Niveau von Frauen mit normaler Zytologie lag. Die fehlende Assoziation von Viruslast und klinischem Verlauf von ASC-US zeigten mehrere Untersuchungen (109, 132, 435, 479) und dies erklärt, warum die Viruslast nicht in den Algorithmus der Abklärung von ASC-US einbezogen wurde. Dafür spricht auch die grosse Spannweite der nachgewiesenen Viruslast von 1-1705 RLU/CO, welche Rosario et al (435) bei der Reflextestung von ASC-US feststellten. Die Viruslast lässt demnach nicht zu, bei ASC-US zu unterscheiden zwischen Auftreten und Fehlen von SIL im Verlauf.

25.3. *Die onkogene Bedeutung der Infektion mit mehreren HPV-Typen*

Zur Beantwortung dieser Frage führten Trottier et al (534) eine longitudinale Studie an 2462 Brasilianerinnen durch. Die HPV-Typisierung erfolgte mit PCR. Bei den individuellen Visiten liessen sich bei 1.9-3.2% der Frauen Infektionen mit multiplen HPV-Typen nachweisen, so dass im ersten Jahr eine kumulative Infektionsrate von 12.3% und in den folgenden 4 Jahren von 22.3% resultierte. Das Risiko für HSIL stieg mit der Anzahl nachgewiesener HPV-Typen deutlich an. So betrug die Odds Ratio

(OR) im Vergleich zu Frauen, die während des ersten Jahres negativ auf HPV getestet wurden, für Frauen mit Infektion durch einen HPV-Typen 41.5 (95% CI=5.3-32), für Infektionen mit 2-3 Typen 91.7 (95% CI=11.6-728.1) und für 4-6 Typen 424.0 (95% CI=31.8-5651.8). Dieses Risiko für HSIL, welches durch die Infektion mit multiplen HPV-Typen bestimmt wird, blieb auch bestehen, wenn Frauen mit HPV 16-Infektion und solche mit anderen HR HPV-Typen oder persistierenden Infektionen ausgeschlossen wurden. Von besonderer Bedeutung in Bezug auf HSIL waren Co-Infektionen mit HPV 16 und HPV 58. Die Autoren (534) ziehen aus dieser Studie den Schluss, dass multiple HPV-Typen synergistisch in Bezug auf zervikale Karzinogenese wirken und dass die Co-Infektion mit LR HPV-Typen das Risiko für LSIL erhöht, nicht aber für HSIL. In der Literatur aber sind die Meinungen zur Beziehung von Infektionen mit multiplen HPV-Typen und zervikaler Neoplasie nicht einheitlich. Gewisse Autoren (103, 177, 210, 442, 536) sehen einen Zusammenhang zwischen Infektion mit multiplen HPV-Typen und Entwicklung und Progression zervikaler Neoplasien, andere (131, 189, 211, 276, 307, 308, 357, 541) zeigten, dass das Risiko für zervikale Präkanzerosen oder invasive Karzinome bei Frauen mit Infektionen, bedingt durch multiple HPV-Typen, nicht grösser ist als bei denjenigen, die nur durch einen HPV-Typ infiziert sind. Auch zwischen dem Schweregrad der zervikalen Läsion und der Prävalenz mehrerer HPV-Typen findet sich keine Korrelation (189, 357, 541). Dazu zeigten Venturoli et al (541) an Konisaten, dass sich bei Frauen mit CIN1/2 eine höhere Prävalenz (70%) multipler HPV-Typen fand als bei Frauen mit CIN3 oder Plattenepithelkarzinom (50%). Im Gegensatz dazu fanden Bollmann et al (55) bei 12% (4/34) LSIL und bei 16% (25/161) HSIL mehrere HPV-Typen. Gezeigt wurde andererseits aber auch, dass sich bei Frauen mit persistierender HPV-Infektion gehäuft multiple HPV-Typen nachweisen lassen (407).

In Bezug auf die Altersgruppen stellten Chatterjee et al (102) fest, dass Doppelinfektionen mit HPV 16 und 18 bei älteren (≥ 56 Jahre) Patientinnen signifikant ($p < 0.05$) häufiger (40%) waren als bei jüngeren (≤ 55 Jahre) mit 18.6%.

25.4. Die Abhängigkeit der HPV-Prävalenz vom Alter der Frau

Die Abhängigkeit der HPV-Prävalenz vom Alter der Frau konnten Lazcano-Ponce et al (301) nachweisen auf der Basis einer epidemiologischen Studie an 1340 Mexikanerinnen mit normaler Zervixzytologie. Insgesamt betrug die HPV-Prävalenz 14.5% (95% CI=14.4-14.6). Die Altersabhängigkeit zeigte einen zweigipfligen Verlauf, indem bei Frauen im Alter von < 25 Jahren eine Prävalenz von 16.7% ermittelt wurde. Danach sank die Prävalenz rasch ab auf 3.7% bei den 35-45-jährigen Frauen, um anschliessend erneut anzusteigen auf 12.3% bei den 45-54-jährigen. Der Höchstwert von 23% wurde bei den ≥ 65 -jährigen Frauen erreicht. Altersabhängig war in dieser Studie (301) aber nicht nur die Prävalenz von HPV-Infektionen, sondern auch der Nachweis von HR HPV- und LR HPV-Typen. So waren am ersten Prävalenzgipfel von 16.7% HR HPV-Typen (16.3%) wesentlich häufiger beteiligt als LR HPV-Typen (0.4%). Der zweite Prävalenzgipfel bei ≥ 65 -jährigen Frauen dagegen war dadurch charakterisiert, dass die Prävalenz von HR HPV-Typen mit 16.8% auf dem gleichen Niveau lag wie in der jüngsten Altersgruppe, aber weit häufiger LR HPV-Typen gefunden wurden (6.2%).

Zur Ermittlung der HPV-Prävalenz bei prä- und postmenopausalen Frauen führten Smith et al (488) während 7 Jahren mittels Zytologie und HPV-Genotypisierung eine Studie an 105 Frauen im Alter von 45-64 Jahren durch. Dabei ergab sich eine kumulative HPV-Prävalenz von 34%, wobei in 24% HR HPV-Typen nachgewiesen wurden. Am häufigsten war hierbei HPV 16 (72%), gefolgt von HPV

31 (16%). 41% dieser HR HPV-Infektionen persistierten über mehr als 2 Jahre. Die Tatsache, dass die Inzidenz des Zervixkarzinoms bis zum 45. Altersjahr ansteigt und dann auf dem erreichten Niveau persistiert, korrespondiert gut mit der hohen HPV-Prävalenz in der Prä- und Postmenopause.

In Schweden überprüften Andersson et al (9) die altersabhängige Prävalenz von HPV auf der Basis von 131 histologisch gesicherten zervikalen Adenokarzinomen. Insgesamt erreichte HPV 18 mit 52% die höchste Prävalenz, gefolgt von HPV 16 (33%) und anderen HPV-Typen (15%). Die Abhängigkeit der HPV-Prävalenz vom Alter konnte nachgewiesen werden, indem bei <40-jährigen Patientinnen 89% der Tumoren HPV-positiv waren, was mit 43% signifikant seltener ($p < 0.005$) auf Adenokarzinome bei ≥ 60 -jährigen Patientinnen zutraf. Ausserdem zeigten HPV-positive Adenokarzinome eine ähnliche Altersverteilung wie Plattenepithelkarzinome und wurden vor allem in der Altersgruppe der 40-49-Jährigen beobachtet, während HPV-negative Adenokarzinome bevorzugt bei älteren Patientinnen auftraten.

26. Risikofaktoren für HPV-Infektionen

Der wichtigste Risikofaktor für HPV-Infektion bei der Frau ist der Kontakt mit mehreren Sexualpartnern (261) und in diesem Zusammenhang die Sexualekarriere des männlichen Partners (273). Der Zusammenhang mit anderen Faktoren, wie Alter bei Kohabitarche, Multiparität (490), Anwendung oraler Kontrazeptiva (15) und Nikotinkonsum (243) mit einem erhöhten Risiko für HPV-Infektionen wird unterschiedlich beurteilt. Unklar ist, ob diese Faktoren zusammen wirken und damit die Anfälligkeit für eine Infektion durch einen infizierten Partner erhöhen oder ob diese Faktoren lediglich ein unbestimmtes Risiko bei Kohabitationen mit einem infizierten Partner widerspiegeln (58).

Die Daten in der Literatur zu den Risikofaktoren einer HPV-Infektion bei Adenokarzinomen sind teils widersprüchlich, obwohl eine Metaanalyse (42) ermittelte, dass gewisse Risikofaktoren für Plattenepithel- und Adenokarzinome, wie Anzahl Sexualpartner, frühes Alter bei Kohabitarche, frühes Alter bei der ersten Geburt und Gebrauch oraler Kontrazeptiva, identisch sind.

26.1. Der männliche Sexualpartner als Risikofaktor für die HPV-Infektion

Zum Nachweis der Bedeutung des männlichen Sexualpartners und dessen Sexualekarriere führten Kjaer et al (273) an 100 initial zytologisch und serologisch HPV-negativen Virgines zwei Untersuchungen im Abstand von 2 Jahren durch. Der HPV-Nachweis am Zervixabstrich erfolgt mit PCR (GP 5+/6+ primer) und im Serum mit HPV 16 VLP-Antikörperrnachweis mittels ELISA. Diese Untersuchung ergab, dass nur diejenigen Frauen zytologisch HPV-DNA nachweisen liessen und/oder serologisch VLP 16 positiv getestet wurden, welche in den zwei Jahren bis zur Nachkontrolle Kohabitationen aufnahmen. Der entscheidende Faktor für die HPV-Akquisition war die Anzahl Sexualpartner zwischen den beiden Untersuchungen. So hatten initial virginele Frauen, die während der Beobachtungszeit von zwei Jahren ≥ 3 Sexualpartner hatten – im Vergleich zu Frauen, die nur einen Sexualpartner hatten – ein um den Faktor 9.1 (95% CI=1.8-48.5) erhöhtes Risiko, HPV-DNA zu akquirieren. Das Risiko der Akquisition einer HPV-Infektion war auch assoziiert mit der Altersdifferenz zwischen der Frau und ihrem ersten Sexualpartner. Verglichen mit Frauen, deren erster Sexualpartner gleich alt oder <5 Jahre älter war, hatten Frauen, bei welchen die Altersdifferenz ≥ 10 Jahre (10-28 Jahre) war, ein um

den Faktor 5.9 (95% CI=1.1-33.8) erhöhtes Risiko der HPV-DNA-Akquisition. Bei dieser Angabe ist die Anzahl der Sexualpartner während den zwei Jahren berücksichtigt. Für die HPV 16 VLP Serokonversion bei HPV-DNA-positiven Frauen war der HPV-Typ von Bedeutung, indem von 9 Frauen, die bei der Nachkontrolle HPV 16-DNA-positiv getestet wurden, 7 auch Antikörper gegen HPV 16 gebildet hatten. Im Gegensatz dazu zeigten nur 2 von 13 Frauen, die HPV-DNA anderer Typen akquirierten, VLP 16 Positivität. Initial virginele Frauen, die während der Beobachtungszeit keine Kohabitationen aufnahmen, wurden bei der Nachkontrolle nach zwei Jahren zytologisch und serologisch negativ auf HPV getestet, was für die sexuelle Transmission von HPV spricht. Bemerkenswert war, dass sich bei HPV-positiven Frauen mit Serokonversion keine zervikalen Läsionen nachweisen liessen, was ein Hinweis auf einen protektiven Effekt von Antikörpern sein könnte.

In Bezug auf HPV-Persistenz konnten Sycuro et al (522) in ihrer Langzeitstudie keine Assoziation finden zur Anzahl interkurrenter Sexualpartner. In dieser Studie (522) zeigte sich eine negative Assoziation zwischen HPV-Persistenz und dem Zivilstand verheiratet, was möglicherweise erklärbar ist durch die regelmässige HPV-Exposition bei ungeschützten Kohabitationen. Jedenfalls ist für die HPV 16-Infektion nachgewiesen, dass die regelmässige Exposition gegenüber L1-Antigen zu längeren Phasen mit erhöhten Antikörpertitern führt (218). Folge kann eine niedrigere Viruslast sein mit entsprechend seltenerem HPV-DNA-Nachweis. Auch in ihrer ersten Untersuchung konnten Sycuro et al (522) nachweisen, dass ein interkurrent fehlender HPV-Nachweis ein falsch-negatives Resultat sein kann. Dies bestätigen auch Xi et al (573), indem sie in kurzzeitigen Nachkontroll-Untersuchungen nach interkurrent negativen Befunden den gleichen HPV 16-Typ erneut feststellten.

Um die Prävalenz von HR HPV-DNA bei Männern zu eruieren, die in stabilen Partnerschaften mit HPV-infizierten Frauen leben, entnahmen Nicolaou et al (377) bei 50 Männern von sechs verschiedenen anogenitalen Lokalisationen zytologische Abstriche und zwei Wochen später mit Peniskopie Biopsien. Diese Studie ergab bei den männlichen Sexualpartnern eine HR HPV-Prävalenz von 60% (30/50), der HPV-DNA-Nachweis war bei 76% der Männer positiv. Technisch erwies sich die histologische Untersuchung von peniskopisch entnommenen Biopsien als ungeeignete Methode zur Diagnose der HPV-Infektion beim Mann. Im Gegensatz dazu erfassten die zytologischen Abstriche 92.1% der infizierten Männer. Der Gebrauch von Kondomen schützt die Sexualpartnerin nicht vor der Infektion mit den epitheliotropen HP-Viren. Umgekehrt wurde beobachtet, dass sich HPV-Manifestationen am Penis von Sexualpartnern von Frauen mit CIN bei Gebrauch von Kondomen zurückbildeten (49).

26.2. Die Parität als Risikofaktor für die HPV-Infektion

Um den Einfluss der Parität und HPV-Infektion auf die Rate an Zervixkarzinomen zu ermitteln, basierten die Autoren Munoz et al (358) weitgehend auf den Daten der multizentrischen IARC Fall-Kontroll-Studie aus 4 Kontinenten. Erfasst wurden 1465 Patientinnen mit ICC, 211 mit CIS und 124 mit Adenokarzinom oder adenosquamösem Karzinom. 255 HPV-positive (PCR) Frauen dienten als Kontrolle. HR HPV-Typen waren bei 1559 (93%) der Patientinnen mit ICC/CIS, bei 120 (97%) derjenigen mit Adeno- oder adenosquamösem Karzinom und bei 163 (64%) der Kontrollen nachweisbar. Diese Studie (358) liess eine direkte Assoziation zwischen Anzahl Terminalschwangerschaften und Risiko für Plattenepithelkarzinom nachweisen. Bei ≥ 7 Terminalschwangerschaften ergab sich im Vergleich zu nulliparen Frauen eine OR von 3.8 (95% CI=2.7-5.5) und im Vergleich zu Frauen mit einer oder zwei Schwangerschaften eine OR von 2.3 (95% CI=1.6-3.2). Im Gegensatz zum Plattenepithel-

karzinom aber fand sich keine signifikante Assoziation zwischen Adeno-/adenosquamosen Karzinom und Anzahl Terminalschwangerschaften. Die Autoren (358) ziehen aus dieser Studie den Schluss, dass hohe Parität bei HPV-positiven Frauen das Risiko für Plattenepithelkarzinom erhöht. Die in vielen Ländern beobachtete Abnahme der Parität ist deshalb möglicherweise eine Erklärung für den Rückgang der Inzidenz zervikaler Plattenepithelkarzinome.

26.3. Orale Kontrazeptiva als Risikofaktor für die HPV-Infektion

Zum Risikofaktor orale Kontrazeptiva (OC) publizierten Moreno et al (349) 2002 die Erkenntnisse der International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group bei HPV-positiven Frauen mit Zervixkarzinom. Erfasst wurden weltweit 8 Fallkontrollstudien von Patientinnen mit histologisch gesichertem invasivem Zervixkarzinom (ICC) und 2 Studien von Patientinnen mit Carcinoma in situ (CIS). Der Gebrauch von OC wurde im persönlichen Gespräch ermittelt. Die HPV-Analyse erfolgte mit PCR. 1465 (94%) der Patientinnen mit ICC, 211 (72%) mit CIS und 255 (13%) Kontrollen waren HPV-positiv. Verglichen mit Frauen, die nie OC verwendet haben, zeigten diejenigen Frauen, die OC für weniger als 5 Jahre angewandt haben, kein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom [OR=0.73 (95% CI=0.52-1.03)]. Bei einer Anwendungsdauer von 5-9 Jahren dagegen war das Risiko erhöht [OR=2.82 (95% CI=1.46-5.42)] und bei einer Anwendungsdauer von ≥ 10 Jahren war das Risiko um den Faktor 4 erhöht [OR=4.03 (95% CI=2.09-8.02)]. Diese Risiken bei HPV-positiven Frauen waren unabhängig von der Zeitdauer seit erster und letzter OC Anwendung und auch unabhängig vom Alter der Frau bei der Erstanwendung.

Im Gegensatz dazu stellten Lacey et al (297) keine signifikante Assoziation zwischen OC-Anwendung und Epithelläsion fest. Diese Autoren (297) verglichen 89 Patientinnen mit CIN3 und 154 mit ICC mit 48 HPV-positiven (PCR) Kontrollen.

Bei Kontrazeption mit reinen Gestagenen – z.B. Depo-Medroxyprogesteronacetat – war das Risiko für Zervixkarzinom, wie 3 Studien zeigten, nicht erhöht (299).

26.4. Nikotinkonsum als Risikofaktor für die HPV-Infektion

Den Nikotinkonsum betreffend wurde ermittelt, dass dieser das Risiko für Plattenepithelkarzinome, nicht aber für Adenokarzinome der Zervix, erhöht (12, 90, 197, 415, 464).

27. Die HPV-Infektion als Risikofaktor für das zervikale Adenokarzinom

Für die Entwicklung eines zervikalen Adenokarzinoms ist die persistierende HR HPV-Infektion eine Vorbedingung (6, 61). Auf den erhöhten Durchseuchungsgrad der weiblichen Bevölkerung mit HR HPV wird auch in Europa die zunehmende Inzidenz von zervikalen Adenokarzinomen zurückgeführt. Als Gründe für diese zunehmende HR HPV-Inzidenz werden Veränderungen im Sexualverhalten genannt wie jüngeres Alter bei Kohabitarache, grössere Anzahl von Sexualpartnern, zunehmende HR HPV-Positivität der Sexualpartner, Langzeitanwendung hormonaler oraler Kontrazeptiva, hohe Parität, HSV-2 Seropositivität und Analverkehr (42, 72, 90, 543). Die Parität hat allerdings nur eine schwache Assoziation zum zervikalen Adenokarzinom und dies nur bei HPV-positiven Frauen. Die Intrauterinspirale ist statistisch signifikant invers assoziiert mit dem Risiko für Adenokarzinom

[OR=0.41 (95% CI=0.18-0.93)] (90). Nikotinkonsum erhöht das Risiko für Adenokarzinom – im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom – nicht (90, 197, 415, 464). Auch die Seropositivität für Chlamydia trachomatis zeigt keine Assoziation mit Adenokarzinom der Zervix (90). Zum wichtigsten Risikofaktor für das zervikale Adenokarzinom, der HPV-Infektion, fassten Castellsague et al (90) die Daten von 8 Fallkontrollstudien über Zervixkarzinome in drei Kontinenten zusammen. Erfasst wurden 167 Patientinnen mit invasivem Adenokarzinom der Zervix (112 Adenokarzinome und 55 adenosquamöse Karzinome) und 1881 Kontrollfälle. Die Analyse der HPV-DNA erfolgte mit GP5+/GP6+-Primer, gefolgt von typenspezifischer Hybridisierung für 33 HPV-Genotypen. Die Untersuchung zeigte zunächst eine OR von 81.3 (95% CI=42.0-157.1) für zervikale Adenokarzinome bei HPV-positiven Frauen verglichen mit HPV-negativen. Die Typen HPV 16 und 18 wurden am häufigsten – nämlich bei 82% der zervikalen Adenokarzinome – nachgewiesen. Typ 16 und 18 wurden aber auch bei den Kontrollen am häufigsten gefunden. Dabei war die Prävalenz von HPV 18 (39%) bei Adenokarzinom statistisch signifikant grösser ($p<0.001$) als bei Plattenepithelkarzinom (18%), wobei sich geographische Unterschiede zeigten. Fünf HPV-Typen (16, 18, 45, 59, 35) waren bei 96% der Adenokarzinome und 5 Typen (16, 18, 45, 31, 33) bei 88% der Plattenepithelkarzinome nachweisbar. Insgesamt waren 93% der Adenokarzinome und 96% der Plattenepithelkarzinome HPV-assoziiert.

Neben HPV 16 und HPV 18 zeigten auch HPV 59 und HPV 33 eine $OR>100$, HPV 35, 45, 51 und 58 dagegen eine $OR=18$. Keine der Patientinnen mit Adenokarzinom war infiziert mit HPV 39, 52, 56, 68, 73 und 82 und nur bei einer Patientin wurde HPV 31 nachgewiesen. Diese HPV-Typen lassen sich dagegen bei Plattenepithelkarzinom finden (357). Bei Adenokarzinom gelang auch der Nachweis von LR HPV-Typen nicht (90). Die häufigere Assoziation von Adenokarzinom und HR HPV 18 verglichen mit dem Plattenepithelkarzinom, bei dem HR HPV 16 überwiegt, ist bekannt. Eine Begründung dafür aber fehlt (61, 460). In der Studie von Anderssen et al (9) wurde in fünf schlecht differenzierten Adenokarzinomen (G3) HR HPV 18 Positivität nachgewiesen, was die Autoren veranlasst, auf das hohe Aggressionspotential von HPV 18 hinzuweisen. Dies bestätigen mehrere Autoren (19, 58, 102, 293).

28. Methoden zum Nachweis von zervikalen HPV-Infektionen

HPV wird hauptsächlich mit 4 Methoden nachgewiesen:

Methode	Nachweis von:
Vorsorgezytologie	Virusassoziierten Zellveränderungen
Immunzytochemie / Immunhistochemie	Viralen Antigenen
Hybridisierungsmethoden / PCR	Genetischem Material der humanen Papillomaviren
Serologie	Antikörpern gegen die humanen Papillomaviren

Klinisch lassen sich dysplastische zervikale Läsionen und das Zervixkarzinom kolposkopisch oder sogar makroskopisch erfassen und zytologisch und histologisch weiter abklären (220).

Die *Vorsorgezytologie* erfasst mit hoher Spezifität klinisch relevante HPV-Infektionen. Den beiden klinisch angewandten Methoden (konventionelle und Dünnschichtzytologie) werden Vor- und Nachteile attestiert. Für letztere steht die direct-to-vial- oder die split-sample-Technik zur Verfügung zum HPV-Nachweis direkt aus der Fixierlösung oder aus Restmaterial. Zytologisch zu erkennen geben sich als virusassoziierte Zellveränderungen dysplastische Zellkerne und Koilozyten. Technische Fortschritte erlauben ein initiales Screening mit *computerassistierten Auswertungssystemen*. Das Prinzip besteht in der Bestimmung der Farbintensität von Zellkernen. Diese ist bei bestimmten Farbstoffen, z.B. bei der Feulgen-Färbung aufgrund ihrer selektiven Anfärbung von DNA-Strukturen proportional zum DNA-Gehalt. Da der Einbau von HPV-Genom in den Zellkern (sog. integrierte DNA) zur abnormen Vermehrung von DNA, d.h. zu „dunkleren“ Zellkernen führen kann, können diese Zellen vom Computer erkannt werden. Die Interpretation solcher computerassistiert gescreenten Präparate stellt hohe Anforderungen und liegt in der Hand von Spezialisten.

Die *DNA-Zytometrie* nutzt die Tatsache, dass der Einbau von HR HPV-DNA in die Kerne zervikaler Zellen eine unregelmässige Chromosomenvermehrung (Aneuploidie) verursacht, die nach Feulgen-Färbung photometrisch nachweisbar ist. Der Nachweis einer unkontrollierten DNA-Vermehrung kann als indirekter Hinweis auf eine persistierende HR HPV-Infektion gewertet werden. Eine klinische Studie (50) wies nach, dass zervikale Läsionen mit DNA-Aneuploidie eher zu Persistenz oder Progression neigen als solche mit diploidem oder polyploidem Chromosomensatz. Nauth (371) attestierte der DNA-Zytometrie bei dysplastischen (SIL) oder zweifelhaften (ASC-US) Befunden die Fähigkeit, ergänzende Angaben zu Progredienz und Regredienz einer Läsion zu machen. Und auch Bollmann et al (56, 57) wiesen in zwei Untersuchungen nach, dass die DNA-Zytometrie von HR HPV-positiven Zervixzytologien Frauen mit hohem Risiko zur Entwicklung von CIN2+ und solche mit potentiell progressiven Läsionen detektieren kann.

Sycuro et al (522) untersuchten in einer Langzeitstudie, ob die Zytologie oder die Histologie der basalen und parabasalen Zellschicht geeigneter ist, um die Persistenz einer HPV-Infektion nachzuweisen. Von 65 (44.2%) der kontrollierten 147 Frauen mit langfristig persistierender HPV-Infektion standen Portiobiopsien zur Verfügung. Dabei zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die Zytologie, indem bei 14 (21.5%) dieser 65 Frauen die persistierende HPV-Infektion zytologisch nachweisbar war, aber nur bei 4 dieser 14 Frauen der HPV-Nachweis auch am histologischen Präparat gelang. Interessanterweise konnte keine persistierende HPV-Infektion allein aufgrund der Histologie nachgewiesen werden.

Labortechnisch wird der Nachweis von HPV dadurch erschwert, dass die HPV auf künstlichem Nährboden nicht züchtbar sind und die Maus als typisches Tiermodell nicht infizierbar ist. Ausserdem ist die Reproduktion von HPV vom Differenzierungsgrad der Keratinozyten in verschiedenen Schichten der Epidermis abhängig, eine Bedingung, die im Labor kaum realisierbar ist. Aus diesen Gründen beruht der labortechnische HPV-Nachweis auf dem immunzytochemischen oder biochemischen Nachweis viraler DNA oder Proteine. Als Ausgangsmaterial dienen zytologische und histologische Proben von vermutlich infiziertem Epithel (58). Immunzytochemische und immunhistochemische Verfahren erlauben die HPV-Typisierung nicht. Dies gilt auch für den elektronenmikroskopischen Nachweis intakter Virionen. Der Nachweis von Strukturantigenen (L1, L2) mit monoklonalen Antikörpern, wie auch von Virionen, ist ausserdem nur bei produktiver Infektion möglich, weil bei latenter Infektion oder in HPV-transformierten Zellen nur wenig HPV-Proteine produziert werden. Nach Inte-

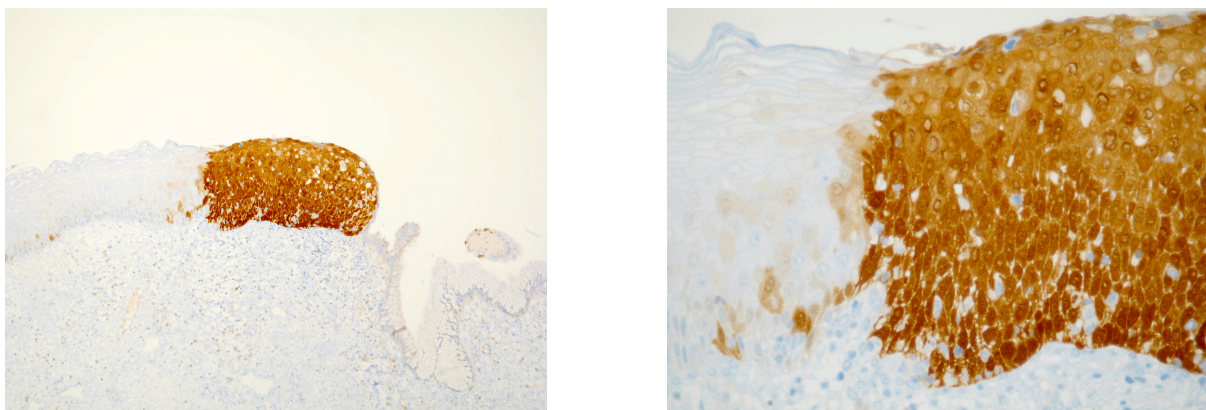
gration der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle ist die Expression viraler Gene ausschliesslich auf die Proteine E6 und E7 begrenzt (208).

Der indirekte Nachweis einer persistierenden HR HPV-Infektion durch die *p16-Immunreaktion*: Durch die Aktivität des viralen Onkoproteins E7 wird das p16INK4a-Protein in HPV-infizierten Zellen verstärkt exprimiert. Zellen mit Überexpression dieses Proteins können mit spezifischer Immunfärbung sichtbar gemacht werden. Damit steht ein zellulärer Marker für die Infektion mit HPV zur Verfügung. Nachgewiesen ist eine gute Übereinstimmung der Resultate der p16INK4a-Färbung und der konventionellen (413, 439) und der Dünnschichtzytologie (44, 361), was allerdings von anderen Autoren (156, 552) nicht bestätigt wird.

Mehrere Studien (86, 160, 263, 274, 361, 413, 552) haben eine Überexpression des Proteins p16INK4a in Zervixkarzinomen und eine enge Korrelation zwischen positiver Immunhistochemie für p16INK4a und hochgradigen Dysplasien (CIN2/3) gezeigt, d.h. eine diffuse, starke Frühreaktion hat eine hohe Spezifität für den Nachweis einer HR HPV-positiven CIN (Abb.13). Wie in der Zytologie ist auch in der Histologie nachgewiesen, dass leichte Dysplasien (CIN1) mit diffuser p16INK4a-Färbung ein höheres Risiko für Progression zu CIN2+ haben als p16INK4a-negative Fälle (376). Manche Koilozyten in LSIL-Präparaten lassen aber keine p16INK4a-Färbung nachweisen, was mit der Infektion durch LR HPV erklärt wird (156, 274). Noch ist unklar, ob die p16INK4a-Färbung fähig ist, zwischen HR HPV-induzierten leichtgradigen (CIN1) und hochgradigen (CIN2/3) Läsionen zu unterscheiden (58). Zur Triage von ASC-US Präparaten oder von atypischen atrophen Abstrichen eignet sich die p16INK4a-Färbung nicht (156). In den Untersuchungen von Negri et al (373) und von Murphy et al (361) erwies sich die p16INK4a-Immunfärbung als nützlicher Biomarker zur Detektion von zervikalen Adenokarzinomen und deren Vorstufen. Somit könnte der immunzytochemische Nachweis von p16INK4a in Dünnschichtzytologien dazu beitragen, endozervikale Läsionen frühzeitig aufzudecken.

Erwartungsgemäss lässt sich keine p16INK4a-Expression nachweisen in normalen Zervixepithelien, in entzündlichen Läsionen und – wie erwähnt – in leichten Dysplasien (CIN1), die mit LR HPV assoziiert sind.

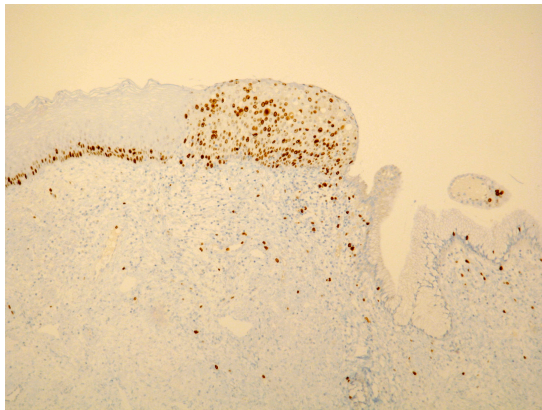
Abbildung 13: Die p16INK4a Immunreaktion am histologischen Präparat als zellulärer Marker für die HPV-Infektion (links: 10x10 / rechts: 10x40)



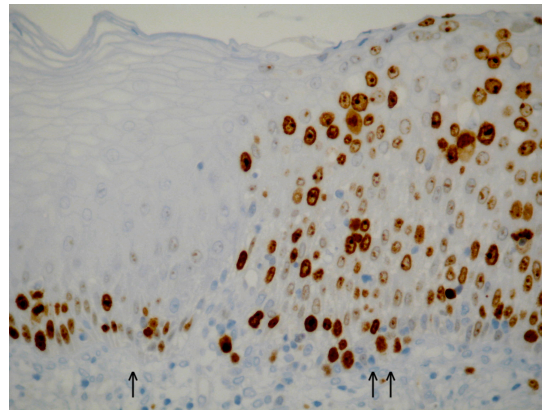
Braun: Dysplastische, p16-positive Plattenepithelien. Streng lokalisierte Dysplasie.

Ki-67 ist ein Kernprotein, welches in der aktiven Phase des Zellzyklus exprimiert wird, in der Ruhephase aber fehlt. Die Rate der positiven Zellkerne gibt dementsprechend Aufschluss über das Ausmass der Zellproliferation, welches mit dem Schweregrad der Dysplasie/CIN zunimmt und sich von der Epithelbasis auch in die höheren Zellschichten verschiebt. Mib-1 ist der meistverbreitete Antikörper zum Nachweis des Ki-67 Proteins. Die positiven Kerne sind braun gefärbt, weil als Chromogen Diaminobenzidin verwendet wird (Abb. 14).

Abbildung 14: Ki-67 als Biomarker für die Zellproliferation bei höhergradiger CIN.



10 x 10



10 x 40

↑ Geringe, nur basale Proliferation

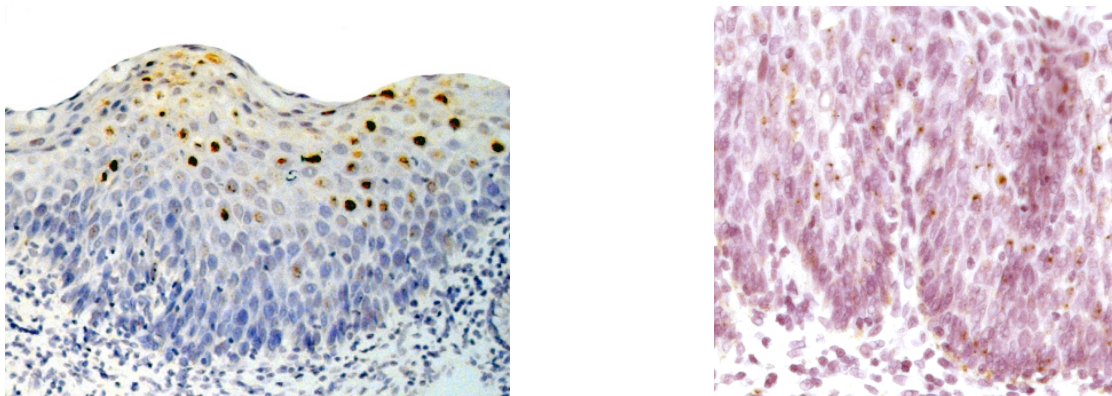
↑↑ Starke Proliferation in allen Zellschichten

Nachweis des HPV-L1-Strukturproteins: Mit dem Viractiv©-Test oder vergleichbaren Tests wird es möglich, komplette, also infektiöse Viruspartikel nachzuweisen. Ein solcher Test dient dazu, HPV-positive Frauen über ihre Infektiosität zu informieren. Ist der Test negativ, kann die Gefahr einer Übertragung der HPV-Infektion nahezu ausgeschlossen werden. Zur Erkennung von Krebsvorstufen ist der Test nicht einsetzbar, da bei dysplastischen Zellveränderungen keine kompletten Viren mehr ausgeschleust werden und die Patientin somit nicht mehr infektiös ist.

Hybridisierungsverfahren und PCR weisen Elemente des Erbmateri als der HPV, der viralen Nukleinsäuren, nach. Entscheidend sind eine selektive Vermehrung und/oder ein entsprechend empfindliches und spezifisches Nachweissystem (312). Dazu zählen:

- **In-situ Hybridisierung (ISH) mit Gensonden:** Die ISH erlaubt den direkten Nachweis von HPV-DNA an zytologischen Präparaten und an Biopsien. Geeignet ist natives oder auch Formalinfixiertes, Paraffin-eingebettetes Material. Verwendet werden markierte Sonden, die bei Anwesenheit von viraler DNA direkt binden. Die Methode hat eine hohe Spezifität, aber geringe Sensitivität. Die Verwendung von markierten RNA-Sonden führt zu grösserer Empfindlichkeit der ISH. Bei diskordanten Befunden von Histologie und Zytologie vermag die ISH-HR HPV zu entscheiden, ob eine signifikante Läsion vorliegt oder nicht (Abb.15).

Abbildung 15: In-situ Hybridisierung HR HPV am histologischen Schnitt.



Braun: Nachweis episomaler HR Virus-DNA. HPV in dysplastischen Plattenepithelien.

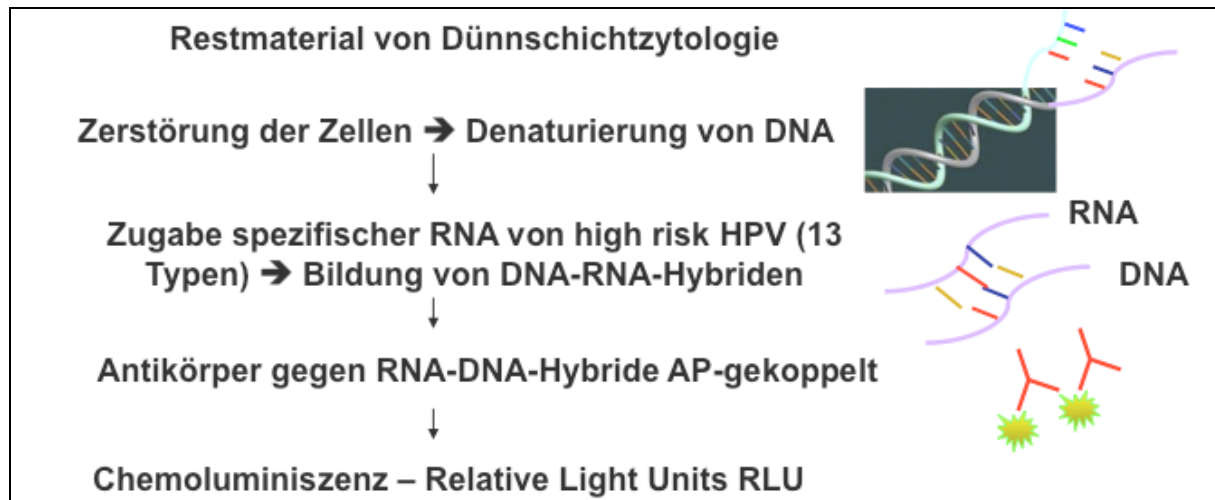
- *Southern-Blot-Hybridisierung:* Bei der Hybridisierung nach Southern wird die Nukleinsäure aus nativem Biopsiematerial extrahiert, enzymatisch in charakteristische Fragmente geschnitten, elektrophoretisch in Agarosegel getrennt, durch Lauge denaturiert, auf einen Nitrozellulosefilter übertragen und mit einer radioaktiven Sonde hybridisiert. Aus der Wanderungsgeschwindigkeit während der Elektrophorese, bzw. aus der Position des Signals ist ein Rückschluss auf das nachgewiesene DNA-Fragment möglich. Der Test ist äusserst empfindlich. Auch sehr schwache Signale lassen sich noch als virusspezifisch identifizieren.
- *Dot-Blot-Hybridisierung:* Bei der Dot-Blot-Hybridisierung wird die extrahierte, denaturierte DNA direkt auf einem Filter fixiert und hybridisiert. Der Test ist dadurch einfacher als die Southern-Blot-Hybridisierung und somit für die Routine geeigneter, aber auch weniger sensitiv.

Gruppennachweis von LR HPV und HR HPV mittels Hybrid Capture II (HC2): Der HC2-Test ist ein unter Praxisbedingungen erprobter und bewährter Test zum Nachweis von HPV. Bei dieser nicht-radioaktiven Nachweismethode wird die doppelsträngige HPV-DNA aufgespalten und mit einem Cocktail von typenspezifischer HPV RNA in Kontakt gebracht. Die dabei gebildeten DNA-RNA-Hybride werden in einer Immunreaktion durch Antikörper spezifisch nachgewiesen. Dieser Antikörper ist mit alkalischer Phosphatase (AP) markiert. Bei Zugabe eines Substrates, welches bei Spaltung durch die alkalische Phosphatase Licht aussendet, kann mit einem Luminometer das ausgesandte Licht in „Relative Light Units (RLU)“ gemessen werden (Cutoff-Wert von 1.0pg HPV-DNA/ml). Die Intensität des Lichts im HC2-Test ist proportional zum Gehalt an HPV-DNA in der Probe (300). Aus den Luminometerwerten wurde ein Score zur Abschätzung der Viruslast abgeleitet (38). Der HC2-Test verwendet zwei RNA-Sonden, nämlich:

- Sonde A, die 5 LR HPV-Typen (HPV 6, 11, 42, 43, 44) nachweist und
- Sonde B, die 13 HR HPV-Typen (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 68, 59, 68) nachweist (319).

Der HC2-Test erlaubt keine HPV-Typisierung. Die kritische Grösse ist der Cutoff-Wert von 1.0pg HPV-DNA/ml, ein Wert, der ungefähr 5000 Kopien der HPV-Genome entspricht. Wird dieser Cutoff-Wert zu hoch definiert, resultiert eine geringere Sensitivität, wird er aber zu tief definiert, eine geringere Spezifität (Abb.16).

Abbildung 16: Nachweis von HR HPV durch Hybrid Capture System (HC2-Test)
split sample-Technik



Die *Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR)*: Die PCR-Methoden basieren auf der Amplifikation von HPV-DNA unter Verwendung des Enzyms DNA-Polymerase. Unterschieden werden zwei Typen von PCR (129, 208, 582):

- Typenspezifische PCR: In diesem Fall sind mehrere PCR's notwendig, um mehrere HPV-Typen nachzuweisen unter Verwendung eines Sets von typenspezifischen DNA-Primern.
- Anwendung von consensus primer: In diesem Fall werden mehrere HPV-Typen nachgewiesen mit einem einzelnen oder einem begrenzten Set von DNA-Primern. Die am häufigsten eingesetzten Systeme sind
 - GP5+/6+ PCR (ein einzelnes Paar von Primern)
 - MY09/11 PCR (5 Primer)
 - SPF1/2 (6 Primer)

Von grosser Bedeutung für ein aussagekräftiges Resultat der PCR ist die Kontrollanalyse auf humane DNA (β -Globin) zur Verifizierung einer ausreichend vorhandenen Menge intakter DNA bzw. zum Ausschluss einer Beeinträchtigung durch Inhibitoren.

Der in der vorliegenden Untersuchung angewandte HPV-Test zur Genotypisierung HPV-PCR (MY9/MY11mod und L1C1/2 Methode) erlaubt den Nachweis von 37 HPV-Genotypen:

- High risk Genotypen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- Mögliche high risk Genotypen: 26, 53, 66
- Low risk und untergeordnete Genotypen: 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, IS39, CP6108

Der Nachweis von Antikörpern im Blutserum: Der indirekte Nachweis einer HPV-Infektion durch Bestimmung der Serum-Antikörper eignet sich nicht zur Diagnose einer aktuell bestehenden HPV-Infektion. Dafür gibt es zwei Gründe:

1. Bei der epitheliotropen HPV-Infektion fehlt eine virämische Phase, so dass die Antikörperproduktion nur gering ist.
2. Ein positiver Antikörpertiter kann auch als Seronarbe einer früher stattgefundenen HPV-Infektion geblieben sein (58, 150, 187).

Wegen der transienten Infektion mit fehlendem HPV-DNA-Nachweis und der nicht zuverlässigen Serologie ist nicht ausgeschlossen, dass sich HPV-DNA-negative und seronegative Frauen früher exponiert haben (389). Selbst bei HPV-assoziiertem Zervixkarzinom erweist sich die Serologie diagnostisch als wenig konklusiv, weil sich nur bei 50% dieser Patientinnen Antikörper finden (280).

29. Der klinische Stellenwert des HC2-Tests

Der kommerziell erhältliche, in einer Vielzahl epidemiologischer Studien angewandte HC2-Test (früher Digene Corp. USA) erfasst 18 HPV-Typen und unterscheidet mit zwei Sondengemischen fünf LR HPV-Typen (6, 11, 42, 43, 44) und 13 HR HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68), erlaubt aber nicht, HPV zu typisieren. Der HC2-Test umfasst somit alle HPV-Typen, die Munoz et al (357) als HR HPV klassifiziert haben mit Ausnahme der Typen 26, 53, 66, 73, 82, welche für einen kleinen Teil der Zervixkarzinome verantwortlich sind. Die Autoren (357) erachten den HR HPV-Gruppentest – wie ihn HC2 bietet – als für die Praxis ausreichend, so dass eine Typisierung mittels PCR nicht notwendig ist. Diese Beurteilung ergab sich aus einer Studie, die nachwies, dass der HC2-Test nur 18 (1.1%) der 1598 Infektionen bei Patientinnen und nur 1 (0.4%) der 223 Kontrollen verpasst hätte. Auch andere Autoren (110, 178, 411, 429, 453, 458) bestätigen, dass die Sensitivität des HC2-Tests vergleichbar mit derjenigen einer PCR oder in der Detektion von CIN3 sogar höher ist (458). Werden in der PCR (MY 09/11 L1 consensus primer) nur diejenigen HPV-Typen berücksichtigt, die im HC2-Test enthalten sind, beträgt die Übereinstimmung über 90% (411). Davon abweichend sind die Erfahrungen von Chatterjee et al (102). Diese Autoren (102) führten eine vergleichende Untersuchung durch zur Evaluation der Leistungsfähigkeit von HC2-Test und PCR im Nachweis von HPV an den zytologischen Präparaten von 116 Patientinnen mit histologisch bestätigtem invasivem Plattenepithelkarzinom. 101 (87%) dieser Patientinnen wiesen ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO IIb+) auf. Das Resultat des HC2-Tests lag bei 85 der 116 Patientinnen vor. Bei diesen 85 Fällen war der HPV-Nachweis mittels PCR positiv, mittels HC2-Test dagegen nur bei 77 (91%) dieser 85 Fälle, d.h. der HC2-Test war in 8 Fällen falsch-negativ, womit die PCR eine um 10% höhere HPV-DNA-Detektionsrate erreichte als der HC2-Test (85 PCR vs 77 HC2). Auch Peyton et al (411) wiesen nach, dass die HPV-Detektionsrate mittels PCR (MY 09/11) in zytologischen Abstrichen mindestens 25% höher liegt als mittels HC2-Test auf der Basis des Cutoff-Werts von 1.0pg/ml.

In epidemiologischen Studien erreichte der HC2-Test in der Detektion zervikaler Dysplasien und Karzinome eine Sensitivität von 90-98.5%, eine Spezifität von 51-96%, einen PPV von 10.9-36.0% und einen NPV von 94.3-100% (40, 108, 123, 171, 289, 318, 380, 409, 422, 453, 465, 554, 582). In der Studie von Clavel et al (108) erreichte der HR HC2-Test in der Detektion von HSIL einen NPV von 100%, weil nach einer Beobachtungszeit von 30 Monaten bei keiner Frau mit initial unauffälliger Zytologie und negativem HR HC2-Test HSIL nachgewiesen werden konnte. In der Studie von Schneider et al (465) an 4761 Frauen im mittleren Alter von 35 Jahren (18-70 Jahre) erreichte der HR HC2-Test

in der Detektion von CIN2+ eine Sensitivität von 89.4%, eine Spezifität von 93.9%, einen PPV von 35.8% und einen NPV von 99.6%.

Eine Sensitivität von 88.4% für den HR HC2-Test in der Detektion zugrunde liegender HSIL+ fanden Schiffman et al (453) im primären Screening bei 1119 Frauen aus einer Population mit hohem Risiko für zervikale Läsionen in Costa Rica. Die Autoren (453) folgern aus dieser Untersuchung, dass der HC2-Test bei einer analytischen Sensitivität (Cutoff-Wert) von 1.0pg/ml für den positiven HPV-Nachweis in der Praxis geeignet ist, zugrunde liegende hochgradige zervikale Läsionen und Karzinome zu detektieren.

30. Sensitivität und Spezifität von HPV-Test und Zytologie im Vergleich

In der Detektion von Zervixkarzinomen ist die Sensitivität der Zytologie tief. So berichteten Hildesheim et al (212), dass 57% der Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom im Zeitraum von <5 Jahren vor dieser Diagnose eine normale Zytologie hatten; Sasieni et al (444) teilten mit, dass 47% der ≤70-jährigen Patientinnen mit Zervixkarzinom ≥FIGO IB1 regelmässig an Screeningprogrammen teilgenommen hatten. In einer Vielzahl von Studien (108, 132, 134, 318, 409, 422, 453) wurde der Nachweis erbracht, dass der HPV-Test eine höhere Sensitivität und einen höheren negativen prädiktiven Wert (NPV) für die Detektion von zervikalen Präkanzerosen hat als die konventionelle und Dünnschichtzytologie, dass aber die Spezifität und der positive prädiktive Wert (PPV) des HPV-Tests tiefer liegen als die entsprechenden Werte der Zytologie. So liegt die Sensitivität eines einzelnen HPV-Tests in der Detektion von CIN2+ um 10-54% höher als die Sensitivität eines einzelnen Pap-Tests, wobei die Spezifität um 1-7% tiefer liegt. Der NPV des HPV-Tests erreicht nahezu 100% (318). Dieser hohe NPV hat prospektiv Gültigkeit für bis 5 Jahre (74). Auf dieser Erkenntnis beruht die Empfehlung, die Screeningintervalle zu verlängern. Als Begründung für die – im Vergleich zum HPV-Test – geringere Sensitivität der Zytologie in der Detektion von CIN2+ geben Schneider et al (466) an, dass die CIN-Läsionen sehr klein sein können und entsprechend wenige abnorme Zellen abschilfern. Die Tatsache der hohen Sensitivität des HPV-Tests und der hohen Spezifität der Zytologie nutzten Clavel et al (108) in ihrer Untersuchung an 7932 Frauen mit einem mittleren Alter von 34 Jahren (15-76 Jahre). Die Resultate dieser Studie führten zur Empfehlung, im Routinescreening mit dem Ziel der Detektion von HSIL zuerst den HR HPV-Test mit hoher Sensitivität durchzuführen, um anschliessend die HR HPV-positiven Präparate zytologisch mit der höheren Spezifität zu überprüfen. In dieser Studie gelangten die konventionelle und die Dünnschichtzytologie, sowie der HC2-Test zur Anwendung. Frauen mit abnormer Zytologie und/oder persistierender HR HPV-Infektion wurden kolposkopisch abgeklärt. Die Studie zeigte, dass der HC2-Test in der Detektion von histologisch gesicherten HSIL mit 100% eine höhere Sensitivität erreichte als die konventionelle (68.1%) oder die Dünnschichtzytologie (87.8%). Die tiefen Spezifitäten der HPV-Tests von 85.6% bei konventioneller Zytologie und von 87.3% bei LBC konnten leicht angehoben werden auf 88.4% bzw. 90.1%, wenn der HR HPV-Test nur bei Frauen im Alter von >30 Jahren zur Anwendung kam (108). Diese Daten entsprechen den Erfahrungen anderer Autoren (132, 453).

31. Die Prävalenz positiver HR HPV-Tests bei normalen Zytologiebefunden

Bei der Befundkonstellation normale Zytologie und positiver HR HPV-Test entwickeln 4% der Frauen HSIL. Zhao et al (580) wiesen nach, dass die Prävalenz positiver HR HPV-Tests bei normalen Zytologiebefunden altersabhängig ist. Zur Auswertung gelangten 8070 zytologisch normale Präparate mit HR HC2-Test von 8070 Frauen im Alter von 11-90 Jahren. Die Studie zeigte bei den 7426 Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren mit normaler Zytologie eine signifikant abnehmende Prävalenz positiver HR HC2-Tests. So betrug die Prävalenz positiver HR HC2-Tests bei 3050 Frauen im Alter von 30-45 Jahren 3.4%, bei den 7426 30-90-jährigen 2.4% und bei den 5491 40-90-jährigen 1.8%. Deutlich war auch ein ethnischer Unterschied, indem die Prävalenz HR HC2-positiver Tests bei 6012 zytologisch negativen Frauen weisser Hautfarbe 2.3% betrug, verglichen mit 4.1% bei 739 ebenfalls zytologisch negativen Frauen schwarzer Hautfarbe. Eine weitere Studie (107) wies bei 1000 Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren mit normaler Zervixzytologie ebenfalls eine tiefe positive HR HPV-Rate von 3.9% nach.

Auf die praktische Bedeutung der Diskrepanz zwischen normaler Zytologie und positivem HR HPV-Test weisen zwei Studien hin. Nämlich zunächst die prospektive Studie des NCI, die ergab, dass das kumulative 10-Jahres-Risiko, CIN3+ zu entwickeln, bei negativem konventionellem Pap-Test und positivem HR HC2-Test 3-6% beträgt (58, 96, 266, 476). In einer weiteren prospektiven Studie aus Dänemark, in welcher ebenfalls die konventionelle Zytologie zur Anwendung kam, lag das kumulative 10-Jahres-Risiko für CIN3+ bei zytologisch negativen, HR HC2-positiven Frauen mit 13.6-23% noch deutlich höher und war am höchsten bei älteren Frauen (272).

Die Befundkonstellation normale Zytologie und positiver HR HC2-Test fand sich auch in der Studie von Clavel et al (108) bei 10.5% (773/7339) der Frauen. Die Bedeutung dieser Befundkonstellation wird dadurch zum Ausdruck gebracht, dass in der Verlaufskontrolle 4-20 Monate nach Studienbeginn bei 72.2% der HR HPV-positiven Frauen mit normalem Befund der konventionellen Zytologie das Auftreten einer histologisch gesicherten HSIL festgestellt wurde. Auch Zielinski et al (584) zeigten in einer retrospektiven Fallkontrollstudie an Archivmaterial von 57 Frauen mit normaler Zervixzytologie, die später ein Zervixkarzinom entwickelten, dass der positive HR HPV-Nachweis bei diesen Frauen einem abnormen Zytologiebefund um 2 Jahre vorausging. Die Autoren (584) ziehen aus dieser Erfahrung den Schluss, dass der HR HPV-Test bei Frauen mit Risiko für Zervixkarzinom in der Lage ist, falsch-negative Zytologien zu identifizieren.

32. Der falsch-negative HR HPV-Test (HR HC2-Test)

Die ALT-Studie (495) fand eine falsch-negative Rate für den HR HC2-Test von 3.7%. Andere Studien (141, 202, 248) fanden eine höhere Rate falsch-negativer HR HC2-Tests bei histologisch bestätigten Befunden von CIN2/3 von 4.1-18.2%. Bei Negri et al (375) dagegen wurden nur 0.24% der histologisch dokumentierten CIN2+ initial negativ auf HR HPV getestet. Werden Fälle mit histologisch nachgewiesener CIN1 eingeschlossen, so steigt die Rate falsch-negativer HR HC2-Tests auf 36.6% an (313). Als Grund für einen negativen HR HC2-Test bei zytologischem Nachweis von HSIL ermittelten Sastania et al (248) einen Mangel an Zellen, d.h. in den Proben waren zu geringe Quantitäten an HPV-DNA, so dass der Cutoff-Wert von 1.0pg/ml nicht erreicht wurde. Dieser Erklärung schliessen

sich auch Hording et al (225) und Negri et al (375) an. Von HSIL-Zellen ist ausserdem bekannt, dass sie typischerweise einen tiefen Virusload aufweisen (485).

Bei der Befundkonstellation abnorme Zytologie und negativer HR HPV-Test empfehlen Negri et al (375), den HR HPV-Test zu wiederholen. Dadurch konnte in der Studie dieser Autoren (375) die Rate falsch-negativer HR HPV-Tests von 2.28% (94/4130) auf 1.07% reduziert werden. In der Praxis gewinnen solche falsch-negativen HR HPV-Tests an Bedeutung im Zusammenhang mit Screeningprogrammen, die nur noch den HC2-Test empfehlen unter Verzicht auf die Zytologie (511).

33. Indikationen für den HPV-Test in der täglichen Praxis

In den USA ist der HC2-Test zur Triage von ASC-US und zum primären Screening von Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren zugelassen (2, 445, 566, 570). Diese Empfehlung basiert auf den Daten der ASC-US/LSIL Triage Study (ALTS) (457, 495). Diese Studie wurde vom National Cancer Institute (NCI) unterstützt und als klinisch randomisierte, multizentrische Studie durchgeführt mit dem Ziel, das praktische Vorgehen bei ASC-US und LSIL anzugeben. Gründe waren die Tatsachen, dass sich viele ASC-US als benigne erweisen und sich viele LSIL spontan zurückbilden, dass sich aber hinter den zytologischen Befunden ASC-US und LSIL auch hochgradige Dysplasien (CIN2/3) oder sogar Karzinome verbergen können. Die Studie umfasste initial 5060 nicht schwangere, ≥ 18 -jährige Frauen, davon 3488 mit ASC-US und 1572 mit LSIL, die vorgängig keine ablative Therapie an der Portio oder Hysterektomie hatten. Kontrolliert wurden die Frauen während 2 Jahren in zeitlichen Intervallen von 6 Monaten. Zur Anwendung gelangten die LBC mit ThinPrep®PapTest und der HC2-Test.

Randomisiert wurde in drei Äste:

1. Direkte Überweisung zur Kolposkopie.
2. LBC + HC2-Test. Fälle mit HSIL: Überweisung zur Kolposkopie.
3. Verlaufskontrolle und Triage nur mit LBC. Bei Nachweis von HSIL Überweisung zur Kolposkopie.

Die Studie führte zu folgenden Ergebnissen:

Insgesamt liess sich im zytologischen Abstrich bei 532 [82.9% (95% CI=79.7%-89.7%)] von 642 Frauen mit LSIL mit dem HC2-Test HPV-DNA nachweisen. Diese hohe Prävalenz von HPV-Positivität wurde an einer Untergruppe von 210 Abstrichen mittels PCR bestätigt. 81.4% der Abstriche waren mit beiden Methoden, HC2-Test und PCR, HPV-positiv (23). Zum klinischen Vorgehen trägt somit der HPV-Test bei Frauen mit zytologisch LSIL wenig bei, weshalb diese Gruppe in der ALT-Studie gestoppt wurde.

Von den 3488 Frauen mit dem Durchschnittsalter von 29 Jahren und zytologisch ASC-US wurden 1163 in den Ast mit direkter Überweisung zur Kolposkopie, 1161 in den HPV-Triageast und 1164 in den konservativen Ast mit wiederholter Zytologie randomisiert. Dies führte zu den folgenden Ergebnissen:

- Die Triage von ASC-US mittels HC2-Test erwies sich als sehr effektiv. In Bezug auf den Endpunkt, nämlich die Detektion von CIN3, zeigte sich, dass zu Beginn der Studie bei 5.1% der

der Frauen mit zytologisch ASC-US histologisch bestätigt CIN3 vorlag. Der HC2-Test identifizierte 96.3% (95% CI=91.6-98.8) dieser Frauen mit CIN3 bei einer Rate an Überweisungen zur Kolposkopie von 56%. Der HR HC2-Test erwies sich damit bei Frauen mit zytologisch ASC-US als sehr sensitiv in der Detektion von CIN3.

- Die einmalige Kontrolle der Zytologie identifizierte bei einem Cutoff-Wert von HSIL 44.1% (95% CI=35.6-52.9%) der Frauen mit CIN3 bei einer Überweisungsrate zur Kolposkopie von 6.9%. Wird das Niveau der zytologischen Interpretation tiefer, nämlich bei ASC-US angesetzt, beträgt die Sensitivität in der Detektion von CIN3+ 85.3% (95% CI=78.2-90.8%) und 58.6% der Frauen mussten zur Kolposkopie überwiesen werden.

Die Autoren (457, 495) schliessen aus dieser Studie, dass der HR HPV-Test dazu geeignet ist, das praktische Vorgehen bei Frauen mit zytologischem Nachweis von ASC-US festzulegen. Der HR HPV-Test hat zur Detektion von CIN3+ die grössere Sensitivität und eine vergleichbare Spezifität wie die einmalig wiederholte Zytologie auf dem Niveau ASC-US. Weitere wiederholte Zytologien könnten die Sensitivität erhöhen, würden aber wiederholte Konsultationen, höhere Kosten, Verlust von Frauen aus der Kontrolle und zunehmende Überweisungen zur Kolposkopie zur Folge haben.

Als weiteren Schritt schlüsselten die Autoren (457) die Daten nach Altersgruppen (<29 Jahre vs ≥29 Jahre) auf und fanden:

- Bei Frauen mit ASC-US im Alter von ≥29 Jahren detektiert der HR HC2-Test bei einem Cutoff-Wert von 1.0pg/ml 94% (95% CI=86-100%) der CIN3 oder Karzinome bei einer Rate an Überweisungen zur Kolposkopie von 31% (95% CI=28-34%). Bei jüngeren Frauen (<29 Jahre) dagegen beträgt die Überweisungsrate 65%.
- Im Vergleich dazu erreicht die wiederholte Zytologie bei Frauen mit ASC-US im Alter von ≥29 Jahren eine Sensitivität in der Detektion von CIN3 oder Karzinom von 91% mit einer Überweisungsrate von 50% (95% CI=47-54%).

Das bedeutet für die Praxis, dass der HR HC2-Test bei ≥29-jährigen Frauen mit ASC-US Zytologie hoch sensitiv ist in der Detektion von CIN3 und Karzinom bei einer Rate an Überweisungen zur Kolposkopie, die deutlich unter derjenigen von jüngeren, <29-jährigen Frauen liegt. Zur Kolposkopie überwiesen werden müssen HR HPV-positive Frauen mit ASC-US und solche mit LSIL, nicht aber HR HPV-negative Frauen mit ASC-US Zytologie. Die Studie wies auch nach, dass die Bestimmung der Viruslast mittels eines höheren Cutoff-Werts von 10.0pg/ml nicht geeignet, den Schweregrad der CIN vorauszusagen. Mehrere weitere Studien (15, 38, 123, 304, 322, 354, 567) zeigten, dass 20-60% der ASC-US Zytologien bei kolposkopischer Abklärung assoziiert sind mit CIN, wobei allerdings in den meisten Fällen (>70%) CIN1 vorliegt, als Zeichen einer gutartigen HPV-Infektion.

Zur gleichen Schlussfolgerung wie die ALT-Studie führte auch die Untersuchung von Manos et al (322), an der sich 12 Kliniken beteiligten. Identifiziert wurden in einer Kohorte von 46'009 Frauen im Routinescreening 995 mit zytologisch ASC-US. Davon verfügten 973 über das Resultat des HPV-Tests und eine histologische Diagnose. 65 (6.7%) dieser Frauen wiesen histologisch HSIL oder Karzinom (HSIL+) auf. Von diesen 65 Frauen mit histologisch HSIL+ hatten 89.2% (95% CI=78.4-95.2%) einen positiven HPV-Test (Sensitivität). Die Spezifität des HPV-Tests in dieser Gruppe betrug 64.1% (95% CI=60.9-67.2%). Der wiederholte Pap-Test ergab bei 76.2% (95% CI=63.5-85.7%) ein abnormes zytologisches Resultat. Dieser Unterschied in der Sensitivität der Detektion einer zugrunde lie-

genden HSIL+ bei Frauen mit ASC-US zwischen HC2-Test (89.2%) und wiederholter Zytologie (76.2%) ist allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0.06$). Dennoch befürworten die Autoren (322) die LBC mit ThinPrep®PapTest und bei ASC-US die Reflextestung auf HPV, weil der HPV-Test im Stande ist, bei Frauen mit ASC-US in der Routinezytologie diejenigen mit zugrunde liegender HSIL zu identifizieren.

Abweichend von den Daten der ALT-Studie (23), welche 82.9% (79.1-86.1%, abhängig vom Zentrum) der LSIL-Präparate positiv auf HR HPV testete, wiesen Evans et al (163) nur bei 55.5% der LSIL-Präparate HR HPV-Typen nach, was übereinstimmt mit den Daten von Qureshi et al (420), welche HR HPV ebenfalls bei nur 58% der LSIL-Präparate fanden. Die hohe Prävalenz von HR HPV bei LSIL in der ALT-Studie fanden Evans et al (163) bei Präparaten mit ASC-H (80%) und HSIL (87.5%). Die Begründung für diese unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz von HR HPV liegt in der Anwendung verschiedener Methoden (PCR vs HC2), in Kreuzreaktionen des HC2-Tests, in demographischen Unterschieden und in unterschiedlichen Kriterien der zytologischen Interpretation (163).

Ratnam et al (422) fanden in einer Multizenterstudie, die an 10 Kliniken in Neufundland und Kanada an 2098 Frauen im Alter von 18-69 Jahren durchgeführt wurde, dass die Sensitivität des HPV-Tests im Aufdecken einer zugrunde liegenden CIN2/3 bei Frauen im Alter von <30 Jahren 62% und bei ≥ 30 -jährigen 82% beträgt. Dies bestätigt, dass der HPV-Test erst bei Frauen im Alter von >30 Jahren sinnvoll ist, weil ab diesem Alter die Prävalenz latenter HPV-Infektionen, einschliesslich solcher mit HR HPV-Typen, tief ist. Bei jüngeren Frauen dagegen führt der, im Rahmen des primären Screenings durchgeführte HPV-Test zur Detektion einer grossen Anzahl von Frauen ohne zervikale Läsion oder mit LSIL mit hoher spontaner Remissionsrate. Andererseits finden sich bei Frauen im Alter von 30-50 Jahren vermehrt persistierende HR HPV-Infektionen mit dem Potential der Progression zu CIN2/3+ (333).

Petry et al (409) integrierten den HPV-Test ins Routine-Screening bei 8466 Patientinnen im Alter von >29 Jahren. In dieser prospektiven Kohortenstudie wurden Frauen mit abnormer Zytologie unabhängig von deren Grad und/oder positivem HR HC2-Test zur Kolposkopie überwiesen. Die Daten von 7908 Frauen waren auswertbar. Die kolposkopisch gesteuerte Biopsie ergab bei 86 Frauen histologisch CIN2+, wobei dieses Resultat in der Kontrolle nur bei 46 bestätigt wurde. In dieser Studie (409) erreichten die Zytologie und der HR HC2-Test in der Detektion von CIN2+ die in Tab.5 aufgezeigten Werte.

Tabelle 5: Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der Zytologie und des HR HC2-Tests (409)

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Zytologie	43.5%	98.0%	11.4%	99.7%
HR HC2-Test	97.8%	95.3%	10.9%	100%

Diese Daten zeigen, dass ein negativer HR HC2-Test – selbst bei positiver Zytologie – das Risiko einer zugrunde liegenden CIN2+ Läsion praktisch ausschliesst. Eine negative Zytologie dagegen vermag dies nicht. Der HR HC2-Test hat eine hohe Sensitivität, die Zytologie eine hohe Spezifität. Der HPV-Test hat demgemäss einen Stellenwert im Routinescreening bei >29-jährigen Frauen.

Eine grosse Anzahl von Autoren schliessen sich der Empfehlung an, den HR HPV-Test einzusetzen zur Triage von ASC-US unabhängig vom Alter der Frau (123, 171, 304, 322, 354, 567) und zum primären Screening bei Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren (ALTS) oder > 29 Jahren [Petty (409)] (2, 109, 132, 135, 286, 333, 422, 445, 453, 566).

Sullivan et al (518) prüften, ob sich der HPV-Test zur Triage von ASC-H analog zu ASC-US eignet (495). Diese retrospektive Untersuchung umfasste 277 Frauen mit einem mittleren Alter von 35 Jahren (17-85 Jahre). 115 (41.5%) dieser 277 Patientinnen hatten einen positiven HPV-Test und das zytologische Resultat ASC-H und 73 dazu die Resultate eines HR HPV-Tests und die Histologie einer Biopsie. Den HR HPV-positiven Zytologien lagen 23 (42.6%) hochgradige Epithelläsionen (CIN2/3), 11 (20.4%) LSIL und 1 (1.9%) AIS zugrunde. 3 Biopsien zeigten Epithelatyphen, 15 (27.8%) waren histologisch unauffällig und 1 (1.9%) war nicht verwertbar. Von den 19 HR HPV-negativen Fällen zeigte die Biopsie bei 4 (21.1%) CIN2/3, bei 2 (10.5%) CIN1, bei 1 Fall (5.3%) einen Epithelatyphen und bei 12 Fällen (63.2%) war die Histologie unauffällig. Diese Studie (518) zeigt, dass der HPV-Test bei ASC-H wohl eine Triage in eine Kategorie mit niedrigem und eine mit hohem Risiko in Bezug auf Progression zu hochgradiger epithelialer Dysplasie erlaubt, dass aber ein signifikanter Anteil (21.1%, 4/19) der Patientinnen mit CIN2/3 einen negativen HPV-Test ausweist. Aus diesem Grund ist der HR HPV-Test bei Frauen mit zytologisch ASC-H zur Triage nicht geeignet, dies im Gegensatz zur Empfehlung bei ASC-US (495). Frauen mit ASC-H sind deshalb direkt kolposkopisch abzuklären. Dafür sprechen auch die Daten der ALT-Studie (495), die nachwies, dass die HR HPV-Prävalenz in der ASC-H Gruppe 86% beträgt und bei 41% der Frauen der ASC-H Kategorie histologisch CIN2+ vorlag. Von praktischer Bedeutung ist die Empfehlung der direkten Abklärung von ASC-H, weil diese Zytologien etwa 5-10% der ASC-Kategorien ausmachen (481, 482, 493).

Steele und Johnson (509) prüften an 54 Patientinnen mit abnormem Resultat der Zytologie (29 ASC-US, 21 LSIL, 4 HSIL), ob ein positiver HPV-Test alleine ohne gleichzeitige Zytologie ausreichend ist als Indikation zur bioptischen Abklärung. Die Studie zeigte, dass der PPV für SIL des alleinigen HPV-Tests 56% beträgt und dass dieser PPV auf 74% ansteigt, wenn gleichzeitig das abnorme Zytologieresultat berücksichtigt wird. Das bedeutet, dass die Kombination von abnormem Zytologieresultat und HPV-Test eine höhere Detektionsrate für SIL hat als der alleinige HPV-Test und deshalb der alleinige HPV-Test nicht als Indikation zur Biopsie qualifiziert.

Zur Frage, ob die HPV-Genotypisierung zusätzlich zum HR HC2-Test geeignet ist, das Risiko für CIN3 und Karzinom abzuschätzen und damit übermässige Abklärungen und Behandlungen zu vermeiden, führten Schiffman et al (455) zwei prospektive Studien durch, nämlich

- in Costa Rica an einer Population mit hohem HPV-Infektionsrisiko das Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG). Verfügbar waren die Daten von 6196 Frauen im Alter von 30-94 Jahren mit jährlichem Screening und einer mittleren Beobachtungsdauer von 6.3 ± 1.3 Jahre und
- an 4 US-Zentren die ALT-Studie, die 3363 Frauen im Alter von 18-90 Jahren umfasste bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 1.8 ± 0.6 Jahre.

Geprüft wurde auf mehr als 40 HPV-Genotypen und um die geringe Sensitivität der Kolposkopie als Referenzstandard zu kompensieren, wurden Angaben von CIN3 und Karzinom aus dem klinischen Verlauf herangezogen.

Auf der Basis dieser Untersuchungen kamen die Autoren (455) zum Schluss, dass im Screening und in der Triage von ASC-US die HPV-Genotypisierung zusätzlich zum HR HC2-Test (13 Typen-Kit) nur wenige zusätzliche Fälle von CIN3 und Zervixkarzinom aufdeckt, aber zu einer Vielzahl von unnötigen Überweisungen zur Kolposkopie führt. Beim Vergleich der Daten dieser beiden Studien fällt auf, dass bei CIN3 und Zervixkarzinom zusätzlich zu HR HPV 16 in der PEG-Studie am häufigsten HPV 58 und in der ALT-Studie HPV 31 nachgewiesen wurde.

In Deutschland werden unklare Zytologien (PapIIw, PapIII) und auffällige Zytologien (PapIIID, PapIV, PapV) mit Verdacht auf das Vorliegen von Präkanzerosen unterschieden (468). Zu Diskussionen Anlass gab der Stellenwert des HPV-Tests bei PapIIID (nach MünchenII-Nomenklatur CIN1/2). Vorausgeschickt werden muss, dass in Deutschland CIN2 – im Gegensatz zu den USA – nicht zwingend therapiepflichtig ist. Dem Symposiumsbericht der 18. Fortbildungstagung für Klinische Zytologie vom 25.11.2005 in München ist zu entnehmen, dass der HPV-Test bei einmalig PapIIID fähig ist, zwischen gefährdeten und nicht gefährdeten Frauen zu unterscheiden. Zu den nicht gefährdeten Frauen zählen die 50% mit einmalig zytologisch PapIIID und negativem HPV-Test, gefährdet bedeutet Risiko für Persistenz oder Progression der Epitheldysplasie. Nicht sinnvoll dagegen ist der HPV-Test bei mehrfach PapIIID, weil bei fast einem Drittel dieser Frauen CIN3 oder sogar ein invasives Karzinom vorliegt. In diesen Fällen mit rezidivierend PapIIID ist die histologische Abklärung indiziert, um eine therapiebedürftige CIN3-Läsion nicht zu verpassen. Diese Empfehlung wird unterstützt durch die Daten einer Untersuchung von Böhmer et al (52). Diese Autoren (52) konnten bei 49 (21.7%) von 229 Frauen mit rezidivierend PapIIID, CIN3 oder CIS nachweisen. Bei 95.5% dieser Fälle fiel der HC2-Test positiv aus mit einer Prävalenz von HR HPV-Typen von 79.2%. Die Spezifität des HPV-Tests zur Differenzierung zwischen CIN1/2 und CIN3 lag jedoch nur bei 25.4% und demnach gelingt es bei Frauen mit rezidivierend PapIIID mit dem HC2-Test nicht, zwischen kontrollbedürftig (PapIIID, CIN1/2) und behandlungspflichtig (CIN3) zu unterscheiden. Die diesbezüglich geringere Aussagekraft des HC2-Tests begründet sich mit der hohen Prävalenz von HR HPV bei CIN1 (64.7%) und bei CIN2 (83.7%). Von klinischem Interesse ist der NPV von 95.7%, d.h. die hohe Sicherheit, mit der ein negativer HPV-Test eine therapiepflichtige CIN3-Läsion ausschließt. Andererseits hat ein positiver HR HPV-Test nur einen positiven Voraussagewert (PPV) von 26.3% für das Vorliegen einer CIN3-Läsion. Aus diesen Gründen ist der zytologische Befund von rezidivierend PapIIID kolposkopisch abzuklären, um eine therapiepflichtige CIN3-Läsion nicht zu übersehen (52, 408). Als ebenfalls nicht erwiesen bezeichnen Petry et al (409) die Wirksamkeit des HPV-Tests bei der Abklärung auffälliger Zytologiebefunde (PapIV, PapV). Auch diese Befunde erfordern die weitere Abklärung durch Kolposkopie, Biopsie und/oder Konisation.

Eine weitere Indikationen zum HPV-Nachweis besteht bei Patientinnen nach Konisation wegen Dysplasie, weil diese ein absolutes Risiko für ein Rezidiv von 5-10% haben. Ein HPV-Test 4-6 Monate nach Therapie hat eine hohe Sensitivität und Spezifität für das Rezidivrisiko und eignet sich besser zur Kontrolle des Therapieerfolges als die alleinige Zytologie (16). Der HPV-Test kann dem zytologischen Labor auch zur Qualitätskontrolle dienen, da als allgemeine Regel davon ausgegangen werden kann, dass die Prävalenz eines positiven HR HPV-DNA Tests bei HSIL über 85%, bei LSIL bei 75-85% und bei ASC-US bei etwa 50% liegt (335, 570).

34. Der therapeutische Erfolg der konservativen Therapie von CIN

Ziel aller Exzisionsmethoden ist die Eradikation der zervikalen Läsion und der HPV-Infektion. Informationen über die Eradikation der zervikalen Dysplasie gibt der histologische Status des Konus bzw. des Exzisates. Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit histologisch positiver Resektionsränder im Konisat sind sehr unterschiedlich und reichen in einer Auswahl von Literaturangaben bei Messerkonisation von 16.2-41%, bei LEEP/LLETZ von 18.1-59.5% und ohne Aufschlüsselung der angewandten Technik von 14.1-59.4% (Tab.6). Ebenfalls ohne Angaben zur angewandten Methode geben andere Autoren die Rate unvollständiger Exzisionen mit 7.2-43.5% (365), 18-24% (363) und für die Messerkonisation mit 28% und die Elektrokonisation mit 37% (246) an. Andererseits erwähnen Bollmann et al (55) und Legood et al (304), dass der chirurgische Eingriff zur Eradikation von 90-95% der CIN2+ führe.

Tabelle 6: Die Rate histologisch betroffener Resektionsränder (R1) nach Konisation.

Methode	Autoren	Anzahl	R1 (RM+) % (n)
Messerkonisation	Bodner et al (51)	37	16.2% (6/37)
	Mohamed-Noor et al (346)	699	18.2% (127/699)
	Paterson et al (406)	300	41% (123/300)
LEEP/LLETZ	Bancher-Todesca et al (31)	193	18.1% (35/193)
	Negri et al (374)	62	30.6% (19/62)
	Gardeil et al (188)	218	48.2% (105/218)
	Jain et al (246)	79	59.5% (47/79)
Laser	Kieni u. Rageth (267)	110	14.6% (16/110)
Ohne Aufschlüsselung der Methode	Narducci et al (365)	505 (13 Messer, 57 LEEP, 1 Laser)	14.1% (71/505)
	Jones (253)	1675	26.1% (438/1675)
	Padberg et al (388)	66	27% (18/66)
	Chao et al (101)	765 (Messer, LEEP)	36.5% (279/765)
	Hubley u. Hopkins (228)	138	59.4% (82/138)

In Bezug auf die Eradikation von CIN erwies sich keine der Methoden als eindeutig überlegen. Dazu führten Duggan et al (154) eine randomisierte prospektive Studie an 180 Patientinnen durch, die sich wegen zytologischem Verdacht auf CIN oder mikroinvasives Karzinom einer Messerkonisation (n=89) oder LEEP (n=91) unterzogen. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 12.2 Monaten bzw. 10.4 Monaten stellten sie zwischen den beiden Methoden keinen statistisch signifikanten Unterschied fest in Bezug auf Eradikation der zervikalen Läsion (p=0.18) und der Rezidive (p=0.13). Dies bedeutet, dass beide Methoden vergleichbare therapeutische Resultate liefern.

Die Angaben zu den Eliminationsraten von HPV-Infektionen nach Konisation/Exzision von zervikalen Dysplasien sind in der Literatur ebenfalls unterschiedlich und betragen 48.6% (541), 73% (51), 75% (161), 80.4% (363), 90% (55) und 92% (106). Diese Konversion von präoperativ HR HPV-positiv zu postoperativ HR HPV-negativ ist bekannt und unabhängig vom histologischem Status des Resektionsrandes (246, 310, 374). In dieser Situation identifiziert ein weiterer HPV-Test bei der Nachkontrolle diejenigen Frauen mit residueller Läsion. Im Gegensatz dazu wird auch die inverse Situation beobachtet, nämlich eine Konversion von HR HPV-negativ zum Zeitpunkt der Operation zu HR HPV-positiv bei der Nachkontrolle. Eine Erklärung dafür kann die Reinfektion sein, was für die HPV-Bestimmung unmittelbar postoperativ spricht, wie dies Negri et al (374) vorschlagen. Die Unterscheidung zwischen residueller Läsion und Reinfektion hat deshalb praktische Bedeutung, weil bei Reinfektion – im Unterschied zur residuellen Läsion – mit einer langen Latenzzeit und einer hohen Rate an Spontanremission zu rechnen ist. Unabhängig von solchen Konversionen im HPV-Status ist bekannt, dass sich bei 35-47% der Patientinnen, die sich wegen CIN einer LEEP unterzogen haben, postoperativ HPV-DNA nachweisen lässt (32, 51, 121, 227). Dies ist von praktischer Bedeutung, weil die residuelle/persistierende HR HPV-Infektion erneut zu hochgradigen zervikalen Läsionen führen kann.

Die Aufschlüsselung der Daten aus der Literatur zur Versagerquote von Konisation und Exzisionsmethoden wird durch mehrere Faktoren erschwert, nämlich durch

- fehlende Unterscheidung zwischen Persistenz – Rezidiv – Reinfektion, weshalb in der Literatur auch die Bezeichnung Versagerquote geführt wird
- fehlende Angaben zur angewandten Technik der Konisation
- fehlende Aufgliederung der verschiedenen Techniken zur Konisation
- fehlende Definition der Begriffe vollständige und unvollständige Exzision
- die Tatsache, dass bei histologisch betroffenem Resektionsrand nur ausnahmsweise angegeben wird, wo die Resektion (ekto- oder endozervikal) unvollständig war.

Die Behandlungsmodalitäten für hochgradige Dysplasien umfassen LLETZ, LEEP, Messerkonisation, Laserexzision, Laserevaporation und Kryochirurgie. Diese Techniken weisen insgesamt eine Versagerquote von 5-25% [Lit bei Zielinski et al (582)], nach anderen Angaben von 10-25% (246) auf. Andere Autoren machen ebenfalls keine Angaben zur angewandten Technik, unterscheiden aber zwischen histologisch vollständiger und unvollständiger Resektion von CIN. Nach diesen Autoren beträgt die Versagerquote nach histologisch CIN-freier Resektion 1.9% (188), 2-3% (363), 4.1% (101) und 9% (43) und bei histologisch nicht im Gesunden entfernter, hochgradiger CIN 16.5% (188), 20.4% (101), 38% (43), 23-44% (363) und 25-50% (246). Für die Elektroresektion wird eine Versagerquote von 8-14% angegeben (195). Aus diesen Angaben lässt sich ableiten, dass eine zuverlässige Nachkontrolle dieser Patientinnen obligat ist. Da die meisten dieser Patientinnen aber in der Nachkontrolle keine residuelle/rezidivierende zervikale Läsion aufweisen, besteht die Gefahr, dass die Nachsorge ineffizient ist, es sei denn, es liegt dazu ein geeignetes Konzept vor (582). Andererseits besagen diese Angaben, dass Kontrollen allein einen ungünstigen Verlauf nicht in allen Fällen verhindern können (246).

35. Prädiktoren für residuelle oder rezidivierende CIN

Wie erwähnt sprechen die meisten Autoren von residueller/rezidivierender CIN ohne Angabe, welche Definition diesen Begriffen zugrunde liegt. Eine Ausnahme machen Zaitoun et al (578). Diese Autoren (578) definieren:

Nachweis von grenzwertigen Kernveränderungen (borderline nuclear changes) oder Dyskariosen in nachfolgenden Zytologien bei:

- Residuelle Läsion (residual lesion): Innerhalb von 12 Monaten nach Exzision.
- Rezidivierende Läsion (recurrent lesion): ≥ 12 Monate nach Exzision bei Frauen ohne residuelle Läsion.
- Persistierende Läsion (persistent lesion): ≥ 12 Monate nach Exzision bei Frauen, bei denen bereits die erste zytologische Nachkontrolle positiv war, unabhängig vom histologischen Status des Resektionsrandes.

Als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN werden in der Literatur genannt:

- Prävalenz von HPV am Konisat oder am Hysterektomiepräparat
- HPV-Risikogruppe
- Viruslast
- Prä- und postoperative Zytologie
- Befall endozervikaler Drüsen und/oder mehrerer Quadranten
- Histologie und das Volumen der Konisate
- Histologischer Status des Resektionsrandes

35.1. Die Prävalenz von HPV am Konisat oder Hysterektomiepräparat als Prädiktor für residuelle / rezidivierende CIN

Dem postoperativ positiven HPV-DNA-Nachweis als Hinweis auf persistierende/residuelle CIN2+ attestieren die meisten Autoren (16, 32, 51, 63, 101, 106, 111, 116, 121, 161, 246, 285, 310, 363, 379, 388, 398, 450, 538, 541, 582) grosse Bedeutung, d.h. ein postoperativ positiver HPV-Test identifiziert Patientinnen mit hohem Risiko für residuelle/rezidivierende CIN (374). In der Studie von Chao et al (101) erwies sich der postoperative HPV-Test sogar als signifikanter ($p=0.015$) Prädiktor und auch Padberg et al (388) fanden, dass die Anzahl residueller/rezidivierender CIN Läsionen bei postoperativ HPV-positiven Frauen signifikant ($p<0.001$) höher (87%) war als bei HPV-negativen (7%). In der Studie von Nobbenhuis et al (379) erreichte der HPV-Test in der Nachkontrolle nach Konisation wegen CIN2/3 in der Detektion von CIN2/3 eine Sensitivität von 90%, bei Chua u. Hjerpe (106) von 96%, und ein negativer HPV-Test erreichte einen NPV von 94% (101) oder nach Angabe von Zielinski et al (582) sogar von 98%. Der HPV-Test als prädiktiver Faktor für residuelle/rezidivierende hochgradige Dysplasie war zudem unabhängig vom zytologischen Befund (32, 121, 122, 129, 398) und vom histologischen Status des Resektionsrandes (222, 246, 388, 398). Dazu wiesen Jain et al (246) nach, dass bei 10 postoperativ HPV-negativen Frauen trotz histologisch positivem Resektionsrand keine residuelle Erkrankung vorlag, während bei 66% (31/47) der HPV-positiven Patientinnen mit positivem Resektionsrand eine residuelle Erkrankung nachweisbar war, d.h. ein postoperativ nega-

tiver HPV-Test schliesst trotz histologisch positivem Resektionsrand am Konisat eine hochgradige Dysplasie (CIN2+) aus. Dies stellt auch die Reoperation bei histologisch positivem Resektionsrand in Frage. Als Ausnahme attestieren Strander et al (516) dem postoperativen HPV-Test in der Detektion oder Prädiktion einer residuellen/rezidivierenden hochgradigen Dysplasie einen nur begrenzten Stellenwert.

35.2. Die HPV-Risikogruppen als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN

Venturoli et al (541) führten bei 72 wegen CIN2+ LEEP-konisierten Patientinnen im mittleren Alter von 35 (18-71) Jahren 24 Monate postoperativ Nachkontrollen durch und verglichen die prä- und postoperativ festgestellten HPV-Genotypen in Bezug auf das Risiko von Persistenz/Rezidiv der zervikal-
kalen Läsion. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit dieses Risikos von den HPV-Genotypen, indem das Risiko für Persistenz/Rezidiv höher (82.4%) war bei Nachweis von HPV 16 und/oder HPV 18 als bei Nachweis von mindestens einem der HPV-Typen einer zweiten Gruppe (HPV 31, 33, 35, 45, 52, 58) mit 66.7% und bei Nachweis von mindestens einem der HPV-Typen einer dritten Gruppe (HPV 39, 51, 56, 59, 68, 26, 53, 66, 73, 82) mit 14.3%. Die Autoren (541) definieren damit drei Gruppen von HPV-Typen in Bezug auf deren Risikopotential für Progression hochgradiger epithelialer Dysplasien nach operativer Therapie und leiten damit eine unterschiedliche Praxis für die Nachkontrolle ab. Diese Einteilung der HR HPV-Typen in drei Risikogruppen entspricht derjenigen in der IARC-Metaanalyse (111).

35.3. Die Viruslast als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN

Bar-Am et al (32) führten Nachkontrollen nach LLETZ wegen CIN2/3 durch. In die Studie eingeschlossen wurden 72 Patientinnen mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 63 Monaten (50-72 Monate). Die Studie zeigte, dass die Konstellation von normaler Zytologie oder LSIL und hohe Viruslast (>10 RLU) ein Risiko für CIN2/3 von 80% hat, d.h. dass die hohe Viruslast bei normaler Zytologie oder LSIL ein Hinweis auf ein CIN2/3 sein kann.

35.4. Die prä- und postoperative Zytologie als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN

Angaben zur prädiktiven Bedeutung des präoperativen Zytologiebefundes sind selten. In der Studie von Bollmann et al (55) war die präoperative Zytologie in der univariaten ($p=0.011$) und in der multivariaten ($p=0.039$) Analyse signifikant korreliert mit residueller/rezidivierender CIN. Die postoperative Zytologie erwies sich in der multivariaten Analyse von Chao et al (101) als signifikanter ($p<0.0001$) Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN. Nobbenhuis et al (379) ermittelten für die postoperative Zytologie eine Sensitivität von 62%, Gardeil et al (188) von 100% und Zielinski et al (582) geben für die postoperative Zytologie einen NPV von 93% an.

35.5. *Die Histologie und das Volumen der Konisate als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN*

Hulman et al (229) stellten auf der Basis von 662 LLETZ Präparaten fest, dass bei Nachkontrollzeiten von 1.5-3.5 Jahren das Risiko für persistierende/rezidivierende histologisch gesicherte CIN abhängig war vom Schweregrad der initial mit LLETZ behandelten CIN, indem sich eine positive Korrelation ergab. So betrug die Persistenz/Rezidiv-Rate nach LLETZ von CIN1 6.7%, von CIN2 13.4% und von CIN3 21.7%.

Die Volumina der Koni üben nach Angaben von Mathevet et al (330) auf die Rezidivrate von CIN nach Konisation einen Einfluss auf. Ohne weitere Angaben ermittelten diese Autoren (330) in der LEEP- (0.96cm^3) und in der Lasergruppe (1.01cm^3) kleinere Volumina als in der Messerkonisationsgruppe (1.91cm^3 , $p < 0.001$). Hubley u. Hopkins (228) prüften an 103 Konisaten, ob sich auf der Basis der Konisatvolumina auf den histologischen Status des Resektionsrandes schliessen lässt. Dabei fanden die Autoren (228), dass die Durchmesser (D) der Konisate von 0.5-4.5cm und die Tiefen (T) der Konisate von 0.3-4.0cm reichten. Bei histologisch freien Resektionsrändern hatten die Konisate mittlere Masse von 2.55cm (D) x 1.22cm (T). Die Differenz dieser mittleren Masse von 0.27cm (D) und 0.29cm (T) war statistisch nicht signifikant, d.h. aus den Massen der Konisate kann nicht auf den histologischen Status des Resektionsrandes geschlossen werden.

35.6. *Der histologische Status des Resektionsrandes als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN*

In der Literatur gibt es keine einheitliche Definition für die Diagnose CIN-freier Resektionsrand. Nach Negri et al (374) muss der Sicherheitsabstand zwischen CIN und Resektionsrand $\geq 0.5\text{mm}$, nach Costa et al (120) $\geq 1\text{mm}$ betragen, um von vollständiger/kompletter Resektion zu sprechen. Nach Nagai et al (363) sind histologisch negative Resektionsränder und CIN-freies endozervikales Curettagematerial beweisend für eine vollständige Resektion von CIN.

Die Rezidivrate nach organerhaltender Therapie von CIN wird – ohne Berücksichtigung der Histologie des Resektionsrandes – nach Messerkonisation oder LLETZ mit 1.9-39% angegeben (179, 360, 374, 432) und liegt nach anderen Angaben – bei histologisch positivem Resektionsrand – zwischen 16.5 und 50% und – bei CIN-freiem Resektionsrand – zwischen 1.9 und 15% (43, 101, 188, 246, 311, 363, 578). Paraskevaidis et al (397) geben auf der Basis einer systematischen Literaturübersicht mit 6.9-84.8% für histologisch betroffene Resektionsränder und 0.3-23% für CIN-freie Resektionsränder eine noch unterschiedlichere Rezidivrate an. Dabei ist von praktischer Bedeutung, dass bei bis 15% der Patientinnen mit histologisch negativen Resektionsrändern Rezidive auftraten (578).

Als Risikofaktor für eine unvollständige Exzision von CIN identifizierten Hubley u. Hopkins (228) auf der Basis von 138 Konisaten, von denen 82 (59%) involvierte Resektionsränder aufwiesen, den Grad der CIN, indem die Resektionsränder umso eher betroffen waren, je höher der Grad der Neoplasie war, nämlich bei etwa 40% der CIN (CIN1 43%, CIN2 36%, CIN3 38%), bei 61% der CIS, bei 73% der mikroinvasiven und bei 100% der invasiven Plattenepithelkarzinome.

Für die prädiktive Bedeutung der Histologie des Resektionsrandes sprechen auch mehrere retrospektive Untersuchungen, die zeigten, dass nach Messerkonisation oder Elektroresektionstechniken histologisch negative Resektionsränder assoziiert sind mit einem nur geringen Risiko für residuelle CIN (100, 151, 178, 188, 348). Dies bestätigte sich auch in der Untersuchung von Bertelsen et al (43) an

598 Laserkonisaten. Andererseits verlor der histologische Status des Resektionsrandes seine – in der univariaten Analyse nachgewiesene – unabhängige prädiktive Signifikanz in der multivariaten Analyse (55). Auffällig war in dieser Untersuchung, dass 3 von 8 Frauen mit postoperativ residueller CIN2+ Läsion histologisch negative Resektionsränder im Konisat hatten (55).

Insgesamt sieht eine grosse Zahl von Autoren (51, 100, 101, 188, 195, 203, 228, 229, 246, 252, 311, 346, 397, 406, 423) im histologisch positiven Resektionsrand einen Prädiktor für residuelle hochgradige CIN, während andere Autoren (5, 43, 55, 169, 179, 360, 388, 432, 541) die Meinung vertreten, dass der Resektionsrand keine oder nur eine begrenzte prädiktive Aussage mache für Persistenz/Eradikation von CIN2+.

Der unterschiedlich beurteilte prädiktive Wert des histologischen Status des Resektionsrandes wird erklärt mit diskontinuierlicher Ausbreitung des dysplastischen Epithels bei multifokalen Läsionen oder auch mit thermischen Artefakten infolge Elektroresektion (LEEP, LLETZ) (51, 121, 195, 363). Ein weiterer Grund ist die inapparente, mit HPV-Test nachweisbare HPV-Infektion der in situ verbleibenden Zervix. Dabei haben vor allem Frauen mit persistierenden Infektionen, bei denen postoperativ der gleiche HR HPV-Typ nachgewiesen wird, ein hohes Risiko für erneute CIN (55, 363). Dies bedeutet, dass die vollständige Exzision der zervikalen Läsion nicht zwangsläufig identisch ist mit der Elimination des wichtigsten Risikofaktors für CIN, nämlich der HR HPV-Infektion (51, 106, 121).

Die Konisation bei zervikalen Adenokarzinomen unterliegt besonderen Bedingungen. So stellten Hubbley u. Hopkins (228) fest, dass bei zervikalem Adenokarzinom die Resektionsränder bei 73% der Konisate histologisch betroffen waren. Das Problem liegt in der begrenzten Sensitivität der Zytologie für glanduläre Anomalien, die mit der häufigen Assoziation glandulärer mit plattenepithelialen Anomalien, welche die glanduläre Komponente dominieren, erklärt wird. Dazu zeigten Denerhy et al (145), dass die Zervixzytologie nur bei 19 (45%) von 42 Patientinnen mit zervikalem AIS einen Hinweis auf glanduläre Anomalie gab. Andererseits liegt das mittlere Alter der Patientinnen in der 4. Dekade, und in diesem Alter wünschen manche Frauen die Erhaltung der Fertilität. Dem steht gegenüber, dass die konservative Therapie von AIS kontrovers diskutiert wird. So fanden Denerhy et al (145) in einer retrospektiven erneuten Untersuchung an den Konisaten dieser 42 Patientinnen mit einem mittleren Alter von 37 Jahren (18-65 Jahre), dass beim AIS histologisch freie Resektionsränder und histologisch negatives endozervikales Curettagematerial keine Gewähr für die in toto-Exzision der Läsion bieten.

35.7. Der histologische Befall endozervikaler Drüsen und/oder mehrerer Quadranten als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN

Livasy et al (311) führten eine Untersuchung an 248 Patientinnen nach LEEP wegen CIN3 durch, um festzustellen, welche prognostische Bedeutung histologisch betroffene Resektionsränder, endozervikale Drüsen und multiple Quadranten haben. Die zytologisch-histologischen Nachkontrollen ergaben bei 27.5% (55/248) der Patientinnen eine residuelle/rezidivierende zervikale Läsion, davon 36 (66%) CIN2+, 14 (25%) CIN1 und 5 (9%) ASC-US. Eine höhere Rezidivrate zeigte sich bei Fällen nach inkompletter Resektion von CIN2+ (R1, 39% positiv vs 15% negativ, $p=0.0001$), histologisch betroffenen endozervikalen Drüsen (33% positiv vs 14% negativ, $p=0.0044$) sowie bei Fällen, bei denen die initiale CIN3 mehrere Quadranten betroffen hatte (33% mehrere Quadranten vs 14% nur ein Quadrant, $p=0.0036$). Fälle mit histologisch negativem Resektionsrand (R0) zeigten eine höhere Rezidivrate,

wenn CIN3 die endozervikalen Drüsen (20% positiv vs 9% negativ, $p=0.0808$) oder mehrere Quadranten (20% mehrere Quadranten vs 8% nur ein Quadrant, $p=0.0495$) betroffen hatte. Diese Daten zeigen, dass positive Resektionsränder, Befall endozervikaler Drüsen und Befall mehrerer Quadranten Risikofaktoren sind für eine residuelle/rezidivierende zervikale Läsion nach LEEP wegen CIN3. Wesentlich ist, dass der Befall endozervikaler Drüsen ein vom ektozervikalen Resektionsrand unabhängiger Prädiktor ist.

Auch Hulman et al (229) stellten auf der Basis von 669 wegen CIN1-3 mit LLETZ behandelten Patientinnen fest, dass residuelle/rezidivierende CIN häufiger beobachtet wurden, wenn die unvollständige Resektion endozervikal erfolgt war, was die Autoren der elektrothermischen Destruktion von Gewebe auf der Ektozervix durch LLETZ zuschrieben.

35.8. *Residuelle Läsionen am Hysterektomiepräparat nach Konisation*

Ohne Berücksichtigung der Technik zur Konisation wird in der Literatur die Rate residueller Läsionen am Hysterektomiepräparat nach Konisation bei histologisch betroffenen Resektionsrändern mit 34-80% und bei CIN-freien Resektionsrändern mit 0-31% angegeben (228). Dies bedeutet, dass sich auch bei histologisch positiven Resektionsrändern in nachfolgenden Präparaten von Rekonisationen oder Hysterektomien nicht in jedem Fall dysplastisches Epithel nachweisen lässt (365). Dabei scheint – wie Narducci et al (365) zeigten – ein Zeitfaktor für die Rate residueller Läsionen von Bedeutung zu sein. Diese Autoren (365) prüften das Risiko persistierender Läsionen bei Fällen von Konisation mit histologisch positiven Resektionsrändern. Von 505 Konisaten hatten 71 (14.1%) positive Resektionsränder. Von diesen 71 Präparaten war in 9.9% (50/505) der Fälle der endozervikale und in 4.2% (21/505) der ektozervikale Resektionsrand betroffen. Technisch wurde bei diesen 71 Konisaten LEEP ($n=57$), sowie Messer- ($n=13$) und Laserkonisation ($n=1$) durchgeführt. Die Patientinnen waren durchschnittlich 35.7 ± 7.7 Jahre alt und wurden entweder direkt reoperiert oder während durchschnittlich 35.2 Monaten (2.6-180.8 Monate) kolposkopisch-zytologisch nachkontrolliert. Dabei fanden die Autoren (365) bei sekundärer Intervention wegen abnormer Zytologie in der Verlaufskontrolle 29.4% histologisch positive Operationspräparate, verglichen mit 66.7% bei unmittelbarer Reoperation ($p=0.04$). Aufgrund dieser Resultate befürworten die Autoren (365), bei histologisch betroffenen Resektionsrändern in Konisaten konservativ mit kolposkopisch-zytologischer Überwachung vorzugehen. In dieser Richtung sprechen sich auch Jain et al (246) aus, die auf das Risiko einer Übertherapie hinweisen, wenn praktische Konsequenzen allein aus der Histologie des Resektionsrandes abgeleitet werden.

Als besonders sensibler Prädiktor für residuelle Epithelläsion erwies sich in der retrospektiven Untersuchung von Paterson et al (406) der histologisch betroffene endozervikale Resektionsrand. Diese Untersuchung umfasste 300 Messerkonisate, von denen 123 (41%) histologisch involvierte Resektionsränder hatten. War der endozervikale Resektionsrand betroffen, so liessen sich bei 82% der nachfolgenden Operationspräparate residuelle Epithelläsionen nachweisen. Diese Feststellung – nämlich, dass das Risiko für residuelle CIN bei histologisch positivem endozervikalem Resektionsrand höher ist als bei histologisch positivem ektozervikalem Resektionsrand – bestätigen auch andere Autoren (178, 188). Ausserdem erwies sich in der Untersuchung von Paterson et al (406) der histologisch betroffene Resektionsrand als besserer Prädiktor für residuelle Epithelläsionen in späteren Operationspräparaten als die abnorme Zytologie (PPV 79% vs 66%).

Auch bei mikroinvasiven Zervixkarzinomen FIGO 1a wiesen Gurgel et al (203), welche die Histologien von 163 Konisaten und Hysterektomiepräparaten verglichen, nach, dass sich in den Hysterektomiepräparaten bei histologisch involvierten Resektionsrändern in den Konisaten häufiger [59% (45/76)] Restneoplasien nachweisen liessen als bei Konisaten mit dysplasiefreien Resektionsrändern [8% (6/74)].

35.9. Indikatoren für residuelle/rezidivierende CIN nach Konisation

Eine Metaanalyse zu Indikatoren für residuelle/rezidivierende zervikale Läsionen bei Patientinnen nach Therapie wegen CIN3 publizierten 2004 Zielinski et al (582). Die Daten dieser Studie werden in Tab.7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Indikatoren für residuelle/rezidivierende zervikale Läsion bei Patientinnen nach Therapie wegen CIN3 [nach Zielinski et al (582)].

Patientinnen	Histol.	Indikatoren	% (95% CI)			
			Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Metaanalyse (11 Studien, 1996-2003)	CIN3	Zytologie				93 (90-95)
		HR HPV-Test				98 (97-99)
		R0 (RM-)				91 (87-94)
		HR HPV+Zytol	96 (89-99)	81 (77-84)	46 (38-54)	99 (98-100)
		Zytol+R0 (RM-)				92 (85-96)
		HR HPV+R0	97 (90-99)	54 (47-61)		99 (95-100)

In dieser Metaanalyse (582) zeigte die Kombination von Zytologie und histologisch negativem Resektionsrand einen tieferen NPV [92% (95% CI=85-96%)] als die Kombination von HR HPV-Test und Zytologie [99% (95% CI=98-100%)] oder die Kombination von HR HPV-Test und freiem Resektionsrand [99% (95% CI=95-100%)].

Die Sensitivität der Kombination von HR HPV-Test und freiem Resektionsrand ist mit 97% (95% CI=90-99%) gleich wie die Sensitivität der Kombination von HR HPV-Test und Zytologie mit 96% (95% CI=89-99%), doch ist die Spezifität der Kombination von HR HPV-Test und Zytologie mit 81% (95% CI=77-84%) deutlich höher als die Spezifität der Kombination von HR HPV-Test und freiem Resektionsrand mit 54% (95% CI=47-61%). Aus dieser Metaanalyse geht hervor, dass die Kombination von HR HPV-Test und Zytologie die beste Methode ist zur Nachkontrolle von Frauen nach Therapie wegen CIN3. Diese Kombination erhöht sowohl die Sensitivität in der Detektion von persistierender und rezidivierender CIN, als auch den NPV, welcher die Frauen mit geringem oder fehlendem Risiko für Persistenz oder Rezidiv von CIN identifiziert. Zudem ist die Kombination von HR HPV-Test und Zytologie effektiver als nur ein Test alleine oder der Einbezug des histopathologischen Status des Resektionsrandes.

36. Zur Behandlung subklinischer HPV-Infektionen

Russomano et al (436) veröffentlichten im Jahr 2000 eine systematische Literaturübersicht zur Bedeutung der Behandlung subklinischer HPV-Infektionen, die nicht bereits zu CIN geführt hatten. Von den 59 gesichteten Untersuchungen hielten nur 5 den Einschlusskriterien stand, und keine dieser Studien konnte einen signifikanten Unterschied zwischen der experimentellen Gruppe mit Behandlung und der Kontrollgruppe ohne Behandlung zeigen in Bezug auf Regression der HPV-Infektion oder Progression zu höhergradiger CIN. Diese Literaturübersicht belegt, dass der Behandlung einer subklinischen HPV-Infektion ohne CIN keine Bedeutung zukommt, im Gegensatz zur Behandlung von Frauen mit CIN2/3.

37. Empfehlungen für die Nachkontrolle nach Konisation wegen CIN2/3

Der Sinn der Kontrolle von Patientinnen mit Status nach Konisation wegen CIN2/3 liegt darin, Residuen und Rezidive frühzeitig zu erfassen, da diese ein Risiko für ein invasives Karzinom haben (414). Allgemein wird empfohlen, in den Nachkontrollen die Zytologie und den HPV-Test anzuwenden (16, 582). Den Vergleich der Leistungsfähigkeit dieser beiden Methoden, halten Costa et al (121) allerdings für problematisch, weil unterschiedliche Manifestationen der HPV-Infektion gemessen werden, nämlich die subklinische latente und die klinische Infektion. Dies bedeutet, dass zwischen Trägerinnen einer chronischen Infektion und Frauen mit einer persistierenden HPV-assoziierten zervikalen Läsion unterschieden werden muss. Erstere, d.h. Frauen, die nur eine mit HPV-Test nachweisbare Viruspersistenz haben, lassen keine klinisch fassbare zervikale Läsion nachweisen, im Gegensatz zu den chronisch infizierten Frauen, bei denen eine solche Läsion zytologisch, kolposkopisch und histologisch fassbar ist. Dies sind die Fälle, welche die hohe Spezifität der Zytologie und die hohe Sensitivität für eine signifikante Pathologie im HC2-Test und PCR erklären.

In der Nachkontrolle zu beachten ist:

- Frauen im Alter von ≥ 40 Jahre haben a priori ein höheres Risiko für Persistenz oder Rezidiv von CIN (178, 356, 365).
- Endozervikale Läsionen erfordern zuverlässige endozervikale zytologische Abstriche. Frauen nach Behandlung wegen AIS haben ein höheres Risiko für Rezidiv als Frauen, die wegen CIN3 behandelt wurden (502).
- CIN2/3 haben ein höheres Risiko für Persistenz oder Rezidiv als CIN1 (228, 229).

Grundsätzlich können in der Nachkontrolle die Kolposkopie, die Zytologie/endozervikale Curettage, der HPV-Test oder die Zytologie in Kombination mit dem HPV-Test eingesetzt werden.

Die Nachkontrolle mit Kolposkopie in Kombination mit Zytologie ist ein in der Praxis häufig angewandtes Verfahren. In der Literatur aber wird nicht bestätigt, dass die Kolposkopie zusätzlich zur Zytologie die Detektionsrate von persistierender CIN erhöht (188), eventuell wird ein geringer Nutzen attestiert (179). Die zuvor erwähnten hohen Rezidivraten von CIN von bis 50% bei histologisch positiven Resektionsrändern im Konisat fordern dazu auf, das praktische Vorgehen nach den individuellen Bedürfnissen der Frau zu richten, wobei insbesondere der Fertilitätswunsch zu berücksichtigen ist. Bei

Wunsch nach Erhalt der Fertilität empfehlen Jain et al (246) kolposkopisch-zytologische Kontrollen. Dies räumt die Chance der spontanen Rückbildung der HPV-Infektion, die mit 58-70% angegeben wird, ein. Tritt erneut ein pathologisches kolposkopisch-zytologisches Resultat auf, so folgen bei positivem Kinderwunsch die Rekonisation, bei negativem Kinderwunsch therapeutisch die Hysterektomie (246).

Der Stellenwert der alleinigen Zytologie nach Konisation wegen CIN2/3 wird in der Literatur unterschiedlich eingeschätzt. In der Studie von Chao et al (101), die 765 Konisationen (LEEP und Messerkonisation) umfasste, erwies sich die Zytologie als signifikanter ($p < 0.0001$) Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN. Gardeil et al (188), welche in den Jahren 1991-1993 bei 225 Patientinnen im Alter von 31 ± 5.8 Jahren wegen histologisch bestätigter CIN3 die LLETZ durchführten, fanden in der Nachkontrolle 6 Monate nach LLETZ bei 8.5% (18/211 kontrollierte Patientinnen) ein CIN3-Rezidiv, die allesamt zytologisch erfasst wurden. Daraus leiten die Autoren (188) ab, dass mit dem Hinweis auf die elektrothermischen Destruktionsflächen nach LLETZ wegen CIN3 die zytologische Kontrolle ausreichend ist. Im Gegensatz dazu attestierten Nobbenhuis et al (379) der abnormen Zytologie in der Detektion residueller/rezidivierender CIN2/3 eine Sensitivität von nur 62% und Lin et al (310) schlagen aufgrund ihrer Resultate an 75 wegen CIN3 konisierten Patientinnen vor, in der Nachkontrolle den HPV-Test und die endozervikale Curettage einzusetzen und auf die Zervixzytologie zu verzichten.

Dem HPV-Test wird in der Nachkontrolle nach Konisation wegen hochgradiger CIN grosse Bedeutung beigemessen, indem ein negativer HR HPV-Test einen NPV von gegen 100% erreicht, d.h. bei einem negativen HR HC2-Test liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit keine residuelle/rezidivierende Epithelläsion vor (32, 51, 101, 246, 363, 379, 541). Der PPV des HR HC2-Tests liegt in der Untersuchung von Venturoli et al (541) mit 66.7% tiefer als der NPV, erreicht aber in Kombination mit der Zytologie 84%. Demgegenüber attestieren Nobbenhuis et al (379) dem HPV-Test in der Detektion residueller/rezidivierender CIN nach Konisation wegen CIN2/3 eine Sensitivität von 90%, Chua u. Hjerpe (106) sogar von 96% und auch in der multivariaten Analyse von Chao et al (101) erwies sich der HPV-Test als signifikanter ($p = 0.015$) Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN. Mehrere Autoren (16, 310, 397, 541, 582) weisen darauf hin, dass der HR HC2-Test in der Detektion residueller/rezidivierender hochgradiger Dysplasien der Zytologie überlegen ist. Dies gilt allerdings nur für eine begrenzte postoperative Phase (16), was aber nicht von entscheidender Bedeutung ist, weil Soutter et al (504) zeigten, dass die meisten Rezidive von CIN in den ersten 2-3 Jahren nach Therapie auftraten.

In der Untersuchung von Negri et al (374) erwiesen sich als kritische Gruppe für Rezidiv von CIN diejenigen Patientinnen mit histologisch negativem Resektionsrand am Konisat und positivem HR HPV-Status zum Zeitpunkt der LLETZ. Erfolgen in solchen Fällen nur zytologische Nachkontrollen, so ist die eingeschränkte Sensitivität der Zytologie mit falsch-negativen Resultaten ebenso zu beachten, wie das Risiko, dass sich einige der vor allem jungen Patientinnen der Nachkontrolle entziehen. Da in der Nachkontrolle 3-9 Monate nach LLETZ bei 27.9% der Patientinnen mit histologisch negativen Resektionsrändern eine residuelle HPV-Infektion nachweisbar war, weisen die Autoren (374) darauf hin, dass der HR HC2-Test zum Zeitpunkt der LLETZ diejenigen Patientinnen identifiziert mit hohem Risiko für residuelle/rezidivierende CIN, auch unter denjenigen mit histologisch negativem Resektionsrand. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass bei 90% (26/29) der Fälle, bei denen postoperativ erneut CIN2/3 diagnostiziert wurde, prä- und postoperativ der gleiche HR HPV-Typ

nachweisbar war (379). Auch Jain et al (246), die bei 79 Patientinnen den HC2-Test am Zervixabstrich vor und nach LLETZ wegen hochgradiger CIN durchführten, kamen zum Schluss, dass der HC2-Test potentiell geeignet ist nach Konisation wegen CIN3, in Bezug auf das praktische Vorgehen zu diskriminieren zwischen Hysterektomie und konservativen Nachkontrollen. In dieser Studie (246) zeigte sich, dass von 25 Patientinnen mit histologisch negativem Resektionsrand im Konisat und negativem HC2-Test in den Hysterektomiepräparaten keine residuelle CIN nachweisbar war. Unter 7 Patientinnen mit negativem Resektionsrand und positivem HC2-Test zeigte 1 Patientin Residuen im Hysterektomiepräparat. Grosse Bedeutung erlangte der HPV-Status bei histologisch positivem Resektionsrand, in dem bei 66% (31/47) der HPV-positiven Patientinnen mit positivem Resektionsrand eine residuelle CIN nachweisbar war, während bei 10 HPV-negativen Patientinnen trotz histologisch positivem Resektionsrand am Konisat keine residuelle Läsion im Hysterektomiepräparat gefunden wurde. Daraus leitet sich ab, dass – unabhängig von der Histologie des Resektionsrandes der Konisate – Patientinnen mit positivem HPV-Test engmaschig zu kontrollieren sind (16, 285).

Die meisten Autoren (32, 51, 101, 106, 121, 170, 310, 379, 450, 541, 582) sprechen sich dafür aus, dass sich zur Nachkontrolle nach Konisation wegen hochgradiger Dysplasie die Kombination von Zytologie (LBC) und HPV-Test (HR HC2-Test) bewährt. Zu rechnen ist allerdings damit, dass bei der Kontrolle 6 Monate postoperativ 70% der Frauen mit behandelter CIN3 ein normales zytologisches Resultat und einen negativen HR HPV-Test ausweisen werden. Bei diesen Frauen ist es zulässig, auf die Kontrolle nach 12 Monaten zu verzichten und Zytologie mit HR HPV-Test erst nach 24 Monaten zu wiederholen, weil Frauen nach Therapie von CIN3 ein erhöhtes Risiko haben, erneut einer HR HPV-Infektion zu aquirieren. Sind beide Tests nach 24 Monaten negativ, darf die Frau in die Routinekontrolle entlassen werden (582).

38. Das Langzeitrisiko für CIN nach Konisation

In der Literatur wird einheitlich die Meinung vertreten, dass nach konservativer Therapie von CIN über lange Zeit ein Risiko für CIN besteht, wobei die zeitliche Dauer dieses erhöhten Risikos unterschiedlich eingeschätzt wird, was zur Folge hat, dass die Empfehlungen zur notwendigen Dauer der Nachkontrollen voneinander abweichen. Ausserdem lässt sich bei Rezidiven, die lange Zeit nach initialer Therapie beobachtet werden, nicht mehr unterscheiden zwischen echtem Rezidiv und Reinfektion. Dafür sprechen die Beobachtungen von Reich et al (423), die an 4417 Patientinnen mit einem mittleren Alter von 36 (18-72) Jahren eine Langzeituntersuchung während durchschnittlich 18 (5-30) Jahren durchführten. Voraussetzung war ein histologisch dysplasiefreier Resektatrand am Konisat. Diese Studie zeigte, dass nach einer durchschnittlichen Kontrolldauer von 107 (40-201) Monaten bei 15 (0.35%) Patientinnen erneut CIN2/3 nachweisbar war, und dass bei der Patientin mit der kürzesten Beobachtungsdauer bis zum erneuten Nachweis von HSIL postoperativ 4 Jahre vergingen, was eher für Reinfektion als für Rezidiv spricht. Mit dieser Studie konnten die Autoren (423) ausserdem bestätigen, dass die Messerkonisation, unter der Bedingung dysplasiefreier Resektionsränder am Konisat, eine geeignete Methode zur definitiven Therapie von CIN3 ist, was bedeutet, dass bei zervikalem Plattenepithelkarzinom in situ (CIS) die Messerkonisation therapeutisch ausreichend ist. Auf die Bedeutung, welche der Histologie des Resektionsrandes auch in Langzeitstudien zukommt, weisen auch Bertelsen et al (43) hin. Diese Autoren (43) stellten auf der Basis von 598 Laserkonisationen wegen

CIN3 fest, dass dem CIN-freien Resektionsrand in Bezug auf den erneuten Nachweis von CIN während einer Beobachtungszeit von bis zu 15 Jahren grosse Bedeutung zukommt, indem nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 111 Monaten bei histologisch involvierten Resektionsrändern mit 38% eine höhere Inzidenz an Rezidiven beobachtet wurde als nach vollständiger Resektion von CIN3 mit 9%.

Auf den – in ihrer Langzeitstudie beobachteten – begrenzten Wert eines alleinigen HR HPV-Tests 6-12 Monate nach Behandlung von CIN2+ als Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN machten Strander et al (516) aufmerksam. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug in dieser Studie 14.6 (4-24) Jahre, während die meisten anderen Studien nach einer Beobachtungsdauer von 2 Jahren abgeschlossen wurden. Die Autoren (516) werteten in ihrer Fallkontrollstudie die Daten von 189 Patientinnen aus, die wegen CIN2+ behandelt waren und die nach mehr als 2 Jahren postoperativ erneut CIN2+ aufwiesen. Als Vergleichsgruppe dienten 378 behandelte Frauen ohne erneuten Nachweis von CIN2+. Die Studie zeigte, dass sich in der Verumgruppe 6-12 Monate postoperativ in einem oder zwei Abstrichen häufiger [24% (45/189)] ein positiver HPV-Test nachweisen liess, als in der Kontrollgruppe [12% (43/378)]. 28 Patientinnen entwickelten innerhalb der langzeitigen Beobachtungsdauer von 14.6 (4-24) Jahren CIN2+ oder ein invasives Karzinom, aber nur bei 4 dieser 28 Patientinnen war einer oder beide der – innerhalb von 2 Jahren nach initialer Therapie von CIN2+ entnommenen – zervikalen Abstriche HR HPV-positiv. Das bedeutet, dass Frauen nach Therapie wegen CIN2+ trotz negativem HR HPV-Resultat innerhalb von 2 Jahren postoperativ ein hohes Risiko haben, erneut CIN2+ zu entwickeln, was zu besonders sorgfältiger Nachsorge auch HR HPV-negativer Patientinnen verpflichtet. Möglich ist allerdings, dass es in Langzeitstudien zu Reinfektionen kommt, die von einem – innerhalb von 2 Jahren postoperativ durchgeführten – HR HPV-Test nicht erfasst werden können.

Zur Dauer der erforderlichen Nachsorge finden sich Angaben aus England, Finnland und Schweden, die empfehlen, Nachkontrollen während mindestens 10, 20 oder 25 Jahren durchzuführen. In England führten Soutter et al (503) an 4 Zentren während 8 Jahren eine Untersuchung an 2116 Frauen durch, die sich wegen CIN einer ablativen Therapie (Laserevaporation, Kryotherapie, Kältekoagulation, Diathermie) oder einer Exzision (Laserkonisation, LEEP) unterzogen haben. Während diesen 8 Jahren wurden 33 invasive, davon 14 mikroinvasive Zervixkarzinome diagnostiziert. Daraus ergibt sich eine kumulative Rate von Invasion innerhalb von 8 Jahren nach konservativer Therapie von CIN von 5.8/1000 Frauen, womit dieses Risiko ungefähr 5x grösser ist als das Risiko in der allgemeinen weiblichen Population. In Bezug auf das Risiko für invasives Zervixkarzinom zeigten sich in dieser Studie keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Methoden. Aufgrund dieser Erfahrung betonen die Autoren (503), dass nach konservativer Therapie von CIN sorgfältigen Kontrollen während mindestens 10 Jahren grosse Bedeutung zukommt. Aus Finnland publizierten 2005 Kalliala et al (260) die Daten einer Kohortenstudie an 7564 Frauen, die sich in den Jahren 1974-2001 wegen CIN einer Messer- oder Laserkonisation, Laserevaporation, Kryotherapie oder Schlingenexzision unterzogen haben. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 11.9 Jahre (0.5-28 Jahre). Die Resultate wurden als standardisierte Inzidenzraten (Anzahl beobachteter Fälle : Anzahl erwarteter Fälle) angegeben. Von den 22 invasiven Zervixkarzinomen wurden 11 zwischen 0.5-9 Jahre nach Behandlung von CIN [2.7 (95% CI=1.4-4.8)], 10 zwischen 10-19 Jahren [3.1 (95% CI=1.5-5.7)] und eines nach 20 Jahren [1.4 (95% CI=0.04-8.0)] festgestellt. Das bedeutet, dass das Risiko, ein invasives Zervixkarzinom zu entwickeln, nach Behandlung von CIN mindestens 20 Jahre besteht und in der zweiten Dekade am gröss-

ten ist. Ausserdem weist laut dieser Studie auch CIN1 ein erhöhtes Risiko für invasives Zervixkarzinom auf [3.1 (95% CI=1.4-6.2)].

In Schweden untersuchten Strander et al (515) auf der Basis des Schwedischen Krebsregisters der Jahre 1958-2002 das Langzeitrisiko für invasives Zervixkarzinom nach Behandlung von CIN3. Zur Verfügung standen die Akten von 132'493 Frauen, wovon bei 881 die Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms gestellt wurde. Histologisch entsprachen 746 (85%) dieser 881 invasiven Zervixkarzinome einem Plattenepithelkarzinom, 131 (15%) einem Adeno- oder adenosquamösen Karzinom und 4 hatten eine andere Diagnose. Aus den Daten dieser Studie ging hervor, dass die standardisierte Inzidenzrate für Frauen mit behandelter CIN3 ein invasives Zervixkarzinom zu entwickeln 2.30 (95% CI=2.15-2.46) beträgt und damit signifikant erhöht ist im Vergleich mit dem Risiko in der allgemeinen Bevölkerung. Für invasive Plattenepithelkarzinome lag diese standardisierte Inzidenzrate mit 2.49 (95% CI=2.32-2.68) über derjenigen für die Entwicklung eines invasiven Adeno- oder adenosquamösen Karzinoms mit 1.62 (95% CI=1.36-1.93). Ausserdem stieg das Risiko für invasives Zervixkarzinom mit dem Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung und Therapie der CIN3, indem vor allem Frauen betroffen waren, die zu diesem Zeitpunkt ≥ 50 -jährig waren.

Die Autoren (515) ziehen aus dieser Studie den Schluss, dass für Frauen mit behandelter CIN – unabhängig von deren Alter – das Risiko, ein invasives Zervixkarzinom zu entwickeln, während mehr als 25 Jahren erhöht ist und deshalb mindestens für diesen Zeitraum Kontrollen in regelmässigen zeitlichen Abständen erforderlich sind.

39. Die Bedeutung der Vaginalzytologie nach Hysterektomie wegen CIN

In der Praxis werden nach Hysterektomie wegen CIN üblicherweise kolposkopisch-zytologische Kontrollen des Kolpotomiebereichs durchgeführt. Weil die HPV-Testung von Zervix und Vagina gut korrelieren, d.h. sich die gleichen onkogenen HPV-Typen nachweisen lassen, ist dies unbestritten korrekt, wenn die Indikation zur Hysterektomie eine Dysplasie war und bei der Patientin eine HPV-Infektion nachgewiesen wurde (58). Andererseits wiesen Wiener et al (555), welche 193 wegen CIN hysterektomierte Frauen über Langzeit beobachteten, nach, dass die Inzidenz abnormer Vaginalzytologien mindestens 2 Jahre nach Hysterektomie nur 0.7/1000 betrug und nach 20 Jahren 96.5% der Frauen anhaltend normale Vaginalzytologien aufwiesen. Auch Videlefsky et al (542) messen der Vaginalzytologie nur eine begrenzte Bedeutung bei. Diese Autoren (542) berichten über 2 Fälle (4.5%) von schwerer Dysplasie in der Vaginalzytologie von 44 Frauen nach Hysterektomie wegen CIN2+. Damit unterscheiden sich diese Frauen in Bezug auf den postoperativen Nachweis einer schweren Dysplasie in der Vaginalzytologie statistisch nicht signifikant von Frauen mit präoperativ unauffälligem zytologischem Befund (3.6%).

V EIGENE PATIENTINNEN UND METHODIK

Eigene Patientinnen

In die vorliegende prospektive Studie wurden die Patientinnen im Zeitraum vom 01.11.2005 bis 31.05.2010, d.h. während 55 Monaten, aufgenommen und deren Nachkontrollen am 31.10.2010 abgeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Spitals Zollikerberg genehmigt.

Einschlusskriterien: In die Studie eingeschlossen wurden ≥ 18 -jährige Patientinnen, die in die Teilnahme an der Untersuchung und den Nachkontrollen einwilligten, und deren Befunde der Zervixzytologie – mit oder ohne Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien – eine weitere Abklärung mittels Konisation erforderlich machten.

Ausschlusskriterien: Von der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen, die das 18. Altersjahr noch nicht erreicht hatten, in die Teilnahme an der Untersuchung und/oder den Nachkontrollen nicht einwilligten, bereits früher konisiert worden waren, Typus- und/oder Tempoanomalien aufwiesen, HIV-positiv waren, unter immunsuppressiver Therapie standen oder klinische Symptome von STD (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen, Trichomonaden oder Pilze) aufwiesen.

Wegen anamnestisch unzuverlässiger Angaben und/oder aus organisatorischen Gründen konnten folgende Punkte bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt werden: Angaben zu Kohabitarche, Anzahl der Sexualpartner, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Gebrauch von Kondomen, Nikotinkonsum sowie Daten serologischer Untersuchungen auf Hepatitis B und Lues.

Ebenso konnte die Regel, die Zytologie günstigenfalls zwischen dem 10. und 12. Zyklustag zu entnehmen, nur vereinzelt befolgt werden, und nur einzelne Patientinnen konnten darauf aufmerksam gemacht werden, während 48 Stunden vor Konisation keine Vaginaldusche vorzunehmen, keine Tampons, keinen kontrazeptiven Schaum und keine vaginal applizierbaren Medikamente anzuwenden und auf Kohabitationen zu verzichten.

Im Aufklärungsgespräch wurde die Zustimmung der Patientin zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die schriftliche Einverständniserklärung jeder Patientin lag präoperativ vor in Form des von ihr unterzeichneten Aufklärungsprotokolls der SGGG zur Konisation (Version 04/2000). Die Dokumentation erfolgte kontinuierlich mit Studienprotokollen, welche separat archiviert wurden. Für die Nachkontrollen standen die Daten der ambulanten und stationären Krankengeschichten, die Auskünfte schriftlich angefragter zytologischer und histologischer Laboratorien, die Angaben schriftlich angefragter zuweisender Ärzte und die Auskünfte schriftlich angefragter Patientinnen, deren Adressen in einzelnen Fällen mit Hilfe von Einwohnerämtern und Krankenkassen ausfindig gemacht wurden, zur Verfügung. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Excel. Der Studienbericht liegt in Form dieser Dissertation vor.

Die Aufarbeitung und Beurteilung der zytologischen und histologischen Präparate erfolgte bis zum 31.12.2009 durch das Institut für Pathologie medica, 8024 Zürich, und anschliessend durch das Institut für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich.

Die zytologische Klassifikation erfolgte

- von 01.11.2005 bis 31.12.2007 nach MünchenII,
- von 01.01.2008 bis 31.12.2009 nach den drei Systemen MünchenII, CIN und TBS2001,
- ab 01.01.2008 nur noch nach TBS2001 (interne Fälle) bzw. weiterhin überwiegend nach MünchenII (externe Fälle)

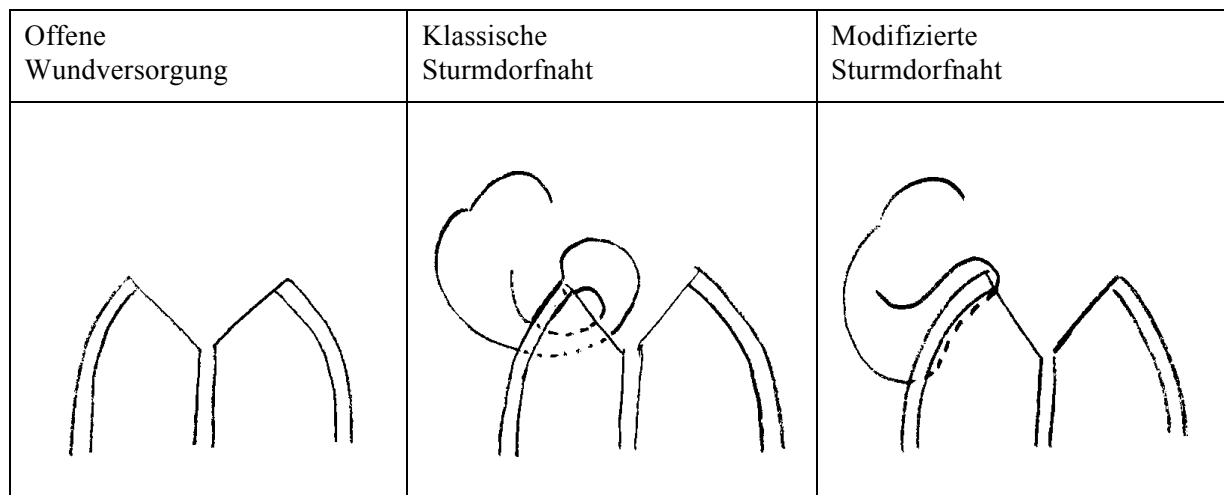
Dies erklärt, weshalb für die Auswertung nicht in allen Fällen die Beurteilung in allen drei Systemen zur Verfügung stand. Der Auswertung wurde der jeweils letzte zytologische Befund zugrunde gelegt.

Methodik

Der Nachweis der HPV-Infektion erfolgte am iPap überwiegend mit dem HC2-Test, am rPap mit Genotypisierung überwiegend aus Restmaterial der LBC.

Zur Konisation wurden zwei Techniken, vom internen Team des Spitals Zollikerberg die Messerkonisation und von den Belegärzten ausschliesslich die LEEP, angewandt. Ergänzt wurde die Konisation in jedem Fall durch die Zervikalkanal curettage, bei postmenopausalen Frauen durch die fraktionierte Curettage. Bei der Messerkonisation erfolgte die Wundversorgung entweder mit modifizierter Sturmdorfnah oder offen (Abb.17).

Abbildung 17: Techniken der Konisation



Bei der offenen Wundversorgung wird der absteigende Ast der A. uterina vor der Konisation umstochen. Die modifizierte Sturmdorfnah rekonstruiert den Zervikalkanal. Die modifizierte Sturmdorfnah unterscheidet sich von der klassischen dadurch, dass die Wundränder nicht eingestülpt werden.

Technik der Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnah, die in der vorliegenden Studie zur Anwendung kam:

- Allgemein- oder Spinalanästhesie
- Verzicht auf Katheterismus
- Einstellen der Portio mit Cusco-Spekulum ohne vorgängige Palpation oder Desinfektion

- Entnahme der Zytologie (r-Pap) mit Cervex-Brush (Rovers Medical Devices B.V., Oss, The Netherlands), erforderlichenfalls zusätzlich mit Cyto-Brush (MedScand. Hollywood, FL, USA) und Übertragen der Zellen in ThinPrep® Preserv Cyt Solution Transportmedium (Cytoc Corp., Boxborough, MA, USA)
- Desinfektion mit Octenisept (Schülke & Mayr GmbH D-22840 Norderstedt)
- Fassen der Portio mit 2 Kugelzangen bei 3h und 9h
- Schillersche Jodprobe (Lugol'sche Lösung)
- Hysterometrierung und Dilatation des Zervikalkanals bis Hegar 6.5
- Messerkonisation (BD Cervical Biopsy Blades. Becton Dickinson and Company Waltham MA 02452 USA) im Jodpositiven bei liegendem Hegar 6.5
- Orientierung und Markierung des Konisates bei 12h
- Zervikalkanalcurettage, bei entsprechender Indikation fraktionierte Curettage
- Elektrokoagulation der Wundfläche und der Schnitttränder
- Modifizierte Sturmdorfnäht mit Vicryl 2-0 atraumatisch (Johnson&Johnson Intl c/o European Logistics Centre BE-1932 St-Stevens-Woluwe Belgien)
- Knoten der Naht bei 12h über Hegar 6.5 mit Tabotamp Streifen (Johnson&Johnson Medical Ltd, Gorgrave North Yorkshire UK) zur Bildung eines sekundären Zervikalkanals

VI RESULTATE

1. Anzahl konisierter Patientinnen

In die Studie eingeschlossen wurden 173 zwischen dem 01.11.2005 und 31.05.2010 konisierte Patientinnen. 11 dieser 173 Patientinnen schieden wegen fehlender Nachkontrollen aus der Auswertung ihrer Daten aus.

Begründung der 11 Drop-Out-Fälle:

- Eine 23-jährige II-Para, II-Gravida mit endozervikal R1-resezierter CIN3 lehnte trotz mehrfachen mündlichen und schriftlichen Aufforderungen die weitere Therapie und weitere Kontrollen konsequent ab.
- Eine 52-jährige I-Para, IV-Gravida erkrankte 11 Monate nach der Konisation (Histologie: R0-resezierte CIN2) an Non-Hodgkin-Lymphom, lehnte die diesbezügliche Therapie ab und war 16 Monate später in einem terminalen Stadium, weshalb keine weiteren gynäkologischen Kontrollen erfolgten.
- Eine 53-jährige II-Para, II-Gravida mit R0-Resektion einer CIN3 lehnte die empfohlene vaginale Hysterektomie und die Nachkontrollen ab.
- 5 Patientinnen waren trotz Rückfragen bei Einwohnerämtern und Krankenkassen nicht mehr auffindbar.
- 3 Patientinnen reisten mit unbekannter Adresse ins Ausland ab.

2. Angewandte operative Techniken der Konisation

Von den 162 nachkontrollierten Patientinnen unterzogen sich 142 (87.7%) der Messerkonisation, davon 94 (66.2%) mit modifizierter Sturmdorfnahrt und 48 (33.8%) mit offener Wundbehandlung, und bei 20 (12.3%) Patientinnen führten Belegärzte LEEP durch. 87 (92.5%) Messerkonisationen mit modifizierter Sturmdorfnahrt und 26 (54.2%) mit offener Wundbehandlung sowie 19 (95%) LEEP erfolgten ambulant (Tab.8).

Tabelle 8: Operative Techniken der Konisation bei 162 Patientinnen

Technik	n	%	n	%	ambulant		stationär	
					n	%	n	%
Messerkonisation	142	87.7						
- mit modifizierter Sturmdorfnahrt			94	66.2	87	92.5	7	7.5
- mit offener Wundbehandlung			48	33.8	26	54.2	22	45.8
LEEP	20	12.3			19	95.0	1	5.0

3. Altersstruktur der 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen

Das durchschnittliche Alter der 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen betrug 36.5 Jahre (20-83 Jahre), 44 (27.2%) waren <30 Jahre und 118 (72.8%) ≥30 Jahre alt. 111 (68.5%) Patientinnen waren im reproduktiven Alter von 20–39 Jahren. 144 (88.9%) Patientinnen waren prämenopausal und 18 (11.1%) postmenopausal (Tab.9).

Tabelle 9: Altersstruktur von 162 konisierten Patientinnen

Altersgruppe (Jahre)	N	%
<30	44	27.2
20-29	44	27.2
≥30	118	72.8
30-39	67	41.4
40-49	35	21.6
50-59	9	5.6
60-69	6	3.7
≥70	1	0.6
Gesamt	162	100.0

12 (7.4%) Patientinnen waren ≤25 und 5 (3.1%) ≥65 Jahre alt (Tab.10). Die Indikation zur Konisation bei diesen 12 ≤25-jährigen und 5 ≥65-jährigen Patientinnen gaben die zytologischen Befunde rezidivierend PapIII, PapIIID, PapIIID/IV und PapIV. Bei 8 dieser 17 Zytologien lag ein positiver HR HPV-Nachweis vor. Bei 4 Patientinnen wurde ein kolposkopischer Portiobefund nachgewiesen, davon wurden 3 biopsiert, und in 2 dieser Biopsien war histologisch CIN nachweisbar. Die Resultate des rPap entsprachen mit 2 Ausnahmen denjenigen des iPap. Bei einer dieser Ausnahmen ergab der iPap HSIL und der rPap ASC-H, womit keine praxisrelevante Abweichung dieser Zytologien vorlag. Die zweite Ausnahme stellte eine 66-jährige Patientin dar mit iPapIVa und kolposkopischem Portiobefund ohne Nachweis einer CIN in der Biopsie; das zytologische Resultat des rPap war unauffällig (PapII), wobei allerdings eine Infektion mit HR HPV/LR HPV dokumentiert wurde. Das Konisat liess histologisch keine CIN nachweisen. In der Nachkontrolle 16 Monate nach Konisation zeigte die Zervixzytologie erneut PapIV, CIN2/3, HSIL, und der HR HC2-Test fiel positiv aus, worauf die Patientin hysterektomiert wurde. Histologisch war im Hysterektomiepräparat keine CIN nachweisbar. Dieser aussergewöhnliche Verlauf, ausgehend von iPapIV in der Routinekontrolle, veranlasste zur Reevaluation der zytologischen und histologischen Befunde. Diese führte zur Korrektur der histologischen Diagnose des Konisates von keine CIN auf CIN2 (Fall 1). Mit Einbezug dieser Korrektur zeigten 15 der 17 Konisate bei den 12 ≤25-jährigen Patientinnen CIN2 (n=6) oder CIN3 (n=9), 2 zeigten CIN1. Aufgrund der Konisat-Histologie wurden 3 der 5 ≥65-jährigen Patientinnen hysterektomiert, davon eine wegen PapIIID, VAIN1, LSIL und HR HPV 45 im V-Pap 22 Monate nach der Hysterektomie laserevaporisiert. Bei den 12 ≤25-jährigen Patientinnen waren die zytologischen Befunde der Zervixabstriche ohne Ausnahme unauffällig.

Aus dieser Erfahrung lässt sich ableiten, dass CIN2+ auch bei ≤ 25 -jährigen und ≥ 65 -jährigen Patientinnen vorliegen kann und letztere besonders sorgfältig kontrolliert werden müssen (Fall 1, Fall 2). Ausserdem ist bei untypischem Krankheitsverlauf die Reevaluation zytologischer und histologischer Befunde eine sinnvolle Massnahme, die zum Verständnis beiträgt (Tab.10, Fall 3).

Tabelle 10: Indikationen und Resultate der Konisationen bei 12 ≤ 25 -jährigen und 5 ≥ 65 -jährigen Patientinnen (folgende Seite)

Alter	iPap	HR HPV	LR HPV	Kolp. Befund	Histologie PE	rPap	HR HPV	LR HPV	Histologie Konisat	NaKo Monate	Zytologie	HR HPV	LR HPV
20	rezPapIII, CIN2,LSIL	45,59,68,82	-	nein	-	PapIIID,CIN1,LSIL	o	o	CIN2	6	PapII	-	-
20	PapIIID/IV,CIN2/3, HSIL	-	-	nein	-	PapIIID/IV,CIN2/3, HSIL	-	-	CIN3	76	PapII	-	-
21	PapIV, CIN2/3, HSIL	31,33,45	61, CP6108	nein	-	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL	31,33,45	54	CIN3	6	PapII	-	-
22	rezPapIII, CIN1, LSIL	pos	o	ja	CIN 2	PapIIID, CIN1, LSIL	33	o	CIN 1	9	PapII	pos	o
22	PapIIID/IV,CIN2/3, HSIL	-	-	nein	-	PapIIID/IV,CIN2/3, HSIL	51,52,82,66	61	CIN3	14	PapII	o	o
23	3xPapIIID, o, o	56	o	nein	-	PapIIID, CIN1, LSIL	o	61	CIN2	12	PapII	-	-
23	PapIV, CIN2/3, HSIL	pos	o	nein	-	PapIIID, CIN2, HSIL			CIN3	5	PapII	-	-
24	PapIIID/IV, CIN3, HSIL	-	-	nein	-	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL	16	o	CIN3	7	PapII	o	o
24	3xPapIIID, CIN2/3, HSIL	-	-	ja	-	PapIIID, CIN2, HSIL	16,18	o	CIN2	33	PapII	o	o
25	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL	-	-	nein	-	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL			CIN2	5	PapII	-	-
25	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL	31	54	ja	CIN2	-, -, ASC-H			CIN3	6	PapII	-	-
25	rezPapIII, CIN1, LSIL	pos		nein	-	PapIII, CIN1, LSIL	-	-	CIN2	4	PapII	-	-
65	PapIV, CIN3, HSIL	-		nein	-	PapIV, CIN3, HSIL	45	-	CIN3	*)			
66	PapIVa	-	-	ja	keine CIN	PapII	pos	pos -	keine CIN	16	PapIV,2/3 CIN2/3, HSIL	pos	o
67	3xPapIIID, CIN1, LSIL	51,59	-	nein	-	PapIIID, CIN1, LSIL	51,59	o	CIN1	18	PapI/II	-	-
69	PapIVa, CIN3, HSIL	-	-	nein	-	PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL	16	-	CIN3, R1 endozerv.: Hysterekt.	12	V-PapI/II	o	o
83	PapIV, CIN3, HSIL	-	-	nein	-	PapIV, CIN3, HSIL	56	55	CIN3, R1 endozerv. Hysterekt.	15	V-PapI/II		

HPV pos/neg: HC2-Test

o nicht nachweisbar

- nicht bestimmt, nicht ausgeführt

*) Hysterektomie: keine CIN

Fall 1

69-jährige postmenopausale I-Para, I-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nachKonisation)

- t-6 ASC-US
- t-4 ASC-US, lokaler hormonaler Aufbau mit E3
- t-2 iPapIV, CIN3, HSIL. HPV-Dyskeratozyten
- t rPapIIID/IV, CIN2/3, HSIL. HR HPV 16 positiv. Konisation. Histologie: CIN3, endozervikal R1-Resektion. Material der fraktionierten Curettage histologisch unauffällig.
- t+3 Abdominale totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie.
Histologie: endozervikal residuelle Herde von CIN3, R0-Resektion.
- t+12 V-PapII. HR HPV und LR HPV mit Genotypisierung nicht nachweisbar.
- Epikrise Die genitale Atrophie erschwerte die korrekte endozervikale Zellentnahme und die zytologische Beurteilung und führte zum zytologischen Resultat ASC-US. Nach lokalem hormonalem Aufbau zeigte sich iPapIV, CIN3, HSIL. Nach Konisation blieben endozervikal residuelle Herde von CIN3. Durch Hysterektomie konnte dieser Befund saniert werden.

Fall 2

83-jährige III-Para, III-Gravida

Uterus myomatosus, Cystocele III°, Status nach Mammakarzinom, arterielle Hypertonie, mittelgradige Niereninsuffizienz. Dislozierte laterale Malleolarfraktur Typ Weber B und Fraktur des Volkmann-Dreiecks links, Hospitalisation zur Osteosynthese.

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nachKonisation)

- t-1 Gynäkologische Untersuchung im Rahmen der Hospitalisation: iPapIVa, CIN2/3, HSIL, Endozervikalzellen bzw. Metaplasiezellen aus der Transformationszone nicht enthalten.
HR HPV 56 und LR HPV 55 positiv.
- t Kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN2/3, HSIL, Material repräsentativ.
Konisation. Histologie: CIN3 endozervikal, R1-Resektion, Schleimhautfragmente aus Isthmus und Corpus uteri ohne Dysplasienachweis.
- t+1 Abdominale totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie. Histologie: endozervikal Residuen von CIN3
- t+4 V-PapI. HR HPV negativ, LR HPV positiv
- t+6 LSIL, PapIIID, VAIN 1
- t+7 HR HPV negativ, LR HPV negativ.
Direkte Faszienmuskelplastik. Histologie des Vaginalwandexzises: keine Dysplasie.
- t+15 V-PapI
- Epikrise Die Entnahme der Zervixzytologie erfolgte bei der 83-jährigen Patientin zufällig bei Klinikaufnahme wegen Malleolarfraktur. Die Zytologie ergab HSIL, HR HPV 56 positiv. Mit Konisation wurde die endozervikale CIN3 R1-exzidiert. Endozervikal CIN3 war auch am Hysterektomiepräparat nachweisbar. In den Nachkontrollen zeigt sich erneut VAIN 1, welche durch Exzision zusammen mit der Korrektur der Cystocele III° saniert werden konnte.
Dieser Verlauf spricht dafür, dass zytologische Untersuchungen auch bei älteren Patientinnen sinnvoll sind.

Fall 3

66-jährige II-Para, II-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nachKonisation)

- t-1 iPapIVa, CIN2-3, HSIL. Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: umschriebene Koilozytose. Keine Epitheldysplasie. p16 Immunreaktion negativ.
- t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapII. Material repräsentativ. HR HPV und LR HPV positiv. Technisch schwierige Konisation bei ausgeprägter genitaler Atrophie. Histologie: keine Dysplasie.
- t+16 PapIVa, CIN2/3, HSIL. HR HPV 56 positiv, LR HPV negativ.
- t+17 iPapIII, ASC-US. Endozervikal- und/oder Metaplasiezellen nicht nachweisbar.
Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: keine Dysplasie.
- t+19 rPapIIID, CIN1, HR HPV 53, 56 positiv, LR HPV negativ. Abdominale totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie. Histologie: keine Dysplasie. Reevaluation: CIN2.
- t+26 V-Pap NILM
- Epikrise Die histologische Diagnose der Biopsie bei t-1 und auch weitere Stufenschnitte des Konisates ohne Nachweis einer Dysplasie erwiesen sich als korrekt. Die zuverlässige Entnahme endozervikaler Abstriche war wegen atrophiebedingter Zervikalkanalstenose nicht möglich. Da es sich beim zytologi-

schen Befund bei t+16 um plattenepitheliale Veränderungen handelte, war ein endozervikaler Sitz der Läsion auch eher unwahrscheinlich. Anhaltspunkte für eine Epithelveränderung im Bereich von Vulva und Vagina fehlten. Nachdem sich im Hysterektomiepräparat histologisch keine Dysplasie nachweisen liess, lag zunächst eine Diskrepanz zwischen zytologischen Befunden und histologischen Diagnosen vor, was zur erneuten Evaluation des Hysterektomiepräparates veranlasste. Diese führte zur histologischen Diagnose CIN2, was die pathologischen Zytologiebefunde erklärte.

4. Geburtshilfliche Anamnese von 162 konisierten Patientinnen

Zuverlässige Angaben zur Anzahl vorangegangener Schwangerschaften und Geburten machten 142 der 162 Patientinnen. Dabei war von Bedeutung, dass 62 (43.7%) 0-Gravida und 75 (52.8%) 0-Para waren (Tab.11).

Tabelle 11: Anzahl vorangegangener Schwangerschaften und Geburten bei 142 konisierten Patientinnen

Anzahl	Gravida n	Gravida %	Para n	Para %
0	62	43.7	75	52.8
1	27	19.0	24	16.9
2	34	23.9	33	23.2
≥ 3	19	13.4	10	7.0
Gesamt	142	100	142	100

5. Diagnostik vor der Konisation bei 162 Patientinnen

Basierend auf dem zytologischen Befund wurden 48 (29.6%) der 162 Konisationen vorgenommen. 81 (50.0%) Patientinnen verfügten über die Resultate von Zytologie und HPV-Test (HC2 oder HPV-Genotypisierung). Die Histologie einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie lag bei 12 (7.4%) Patientinnen vor und weitere 21 (13.0%) Patientinnen waren zusätzlich auf HPV getestet (Tab.12).

Tabelle 12: Diagnostik vor der Konisation bei 162 Patientinnen

Diagnostik vor Konisation	n	%
Nur Zytologie	48	29.6
Zytologie + HPV-Test	81	50.0
Zytologie + Biopsie	12	7.4
Zytologie + Biopsie + HPV-Test	21	13.0
Gesamt	162	100.0

6. Definition von iPap und rPap

In der englischsprachigen Literatur werden die Abkürzung RS für *referral smear* und für *repeat smear*, die Abkürzung CS für *conventional smear* und für *colposcopic smear* verwendet. Um Verwechslungen zu vermeiden, werden entsprechend Young N: Diagn Cytopathol 1993; 9: 646-649 im vorliegenden Text folgende Abkürzungen und Definitionen verwendet:

iPap (*initial Pap*):

Zytologie, welche die Indikation zur histologischen Abklärung gibt.

iPap wird von einigen Autoren deshalb auch als *indication Pap* bezeichnet.

rPap (*repeat Pap*):

Zytologie unmittelbar vor der Konisation.

Für die vorliegende Untersuchung standen die Befunde von iPap im Zeitraum von 01.11.2005 - 31.05.2010 und diejenigen von rPap im Zeitraum von 01.05.2006 - 31.12.2009 zur Verfügung. Damit wurden die zytologischen Befunde von Patientinnen im Routinescreening (iPap) und solche einer bereits selektierten Gruppe von Patientinnen (rPap) erfasst.

7. Zeitintervall zwischen iPap und rPap

Das mittlere Zeitintervall zwischen iPap und rPap entspricht dem mittleren Zeitintervall zwischen iPap und Konisation, und es betrug für die 162 konisierten Patientinnen 2.2 Monate. 115 (71%) Patientinnen wurden innerhalb von 2 Monaten nach Erhalt des Resultates des iPap konisiert (Tab.13).

Tabelle 13: Zeitintervall zwischen iPap und rPap

Zeitintervall zwischen iPap und rPap	n	%
≤1	41	25.3
>1 - ≤2	74	45.7
>2 - ≤3	29	17.9
>3 - ≤6	13	8.0
>6 - ≤12	5	3.1
Gesamt	162	100%

8. Zytologische Befunde bei 162 Patientinnen als Indikation zur Konisation (iPap) und bei Konisation (rPap)

Die zytologischen Befunde wurden in 3 Systemen erfasst, nämlich der MünchenII-, der CIN- [Richart (427)] und der TBS2001-Nomenklatur. Weil aber die zytologische Klassifikation für die einzelnen Patientinnen nicht lückenlos in allen 3 Systemen zur Verfügung stand, reduzierte sich dementspre-

chend die Gesamtzahl der zytologischen Befunde in den einzelnen Systemen. Gründe für das Fehlen eines rPap waren, dass die Entnahme des rPap erst ab 01.05.2006 erfolgte, sowie die versehentliche Desinfektion der Vagina vor der Entnahme des rPap, die Entnahme von zu wenig Zellmaterial oder entzündliches Zellmaterial. Die Auswertung der Daten zeigte, dass im iPap PapIV (58/161, 36%) und im rPap PapIIID/IV (80/154, 51.9%) am häufigsten waren. In der CIN-Klassifikation fanden sich hauptsächlich iCIN2/3 (59/147, 40.1%) und auch rCIN2/3 (86/144, 59.7%). Die Beurteilung der Zytologien nach TBS2001 liess HSIL im iTBS2001 bei 80,7% (121/150) und im rTBS2001 fast gleich häufig, nämlich bei 81.9% (122/149) der Präparate nachweisen (Tab.14).

Tabelle 14: Zytologische Befunde als Indikation zur Konisation (iPap) und bei Konisation (rPap)

MünchenII-Nomenklatur	iPap n	iPap %	rPap n	rPap %
II	0	0.0	7	4.5
III	32	19.9	4	2.6
IIID	27	16.8	34	22.1
IIID/IV	44	27.3	80	51.9
IV	58	36.0	28	18.2
V			1	0.6
Gesamt	161	100.0	154	100.0

CIN-Nomenklatur	iPap n	iPap %	rPap n	rPap %
1	22	15.0	22	15.3
2	27	18.4	13	9.0
2/3	59	40.1	86	59.7
3	39	26.5	23	16.0
Gesamt	147	100.0	144	100.0

TBS2001-Nomenklatur	iTBS2001 n	iTBS2001 %	rTBS2001 n	rTBS2001 %
ASC-US	1	0.6	3	2.0
ASC-H	0	0.0	2	1.3
LSIL	28	18.7	22	14.8
HSIL	121	80.7	122	81.9
Gesamt	150	100.0	149	100.0

Damit wurden über 80% der Konisationen aufgrund der zytologischen Befunde PapIIID+, CIN2+ und HSIL vorgenommen (Tab.15).

Tabelle 15: Zytologische Befunde als Indikation zur Konisation (iPap) und bei Konisation (rPap)

	iPap n	iPap %	rPap n	rPap %
IIID+	129	80.1	143	92.9
CIN2+	125	85.0	122	84.7
HSIL	121	80.7	122	81.9

9. Zytologische Befunde (TBS2001) zum Zeitpunkt der Konisation (rPap) bei 162 Patientinnen (nach Altersgruppen geordnet)

Die zytologische Beurteilung des Portioabstriches nach der TBS2001-Nomenklatur zum Zeitpunkt der Konisation (rPap) lag bei 149 (92%) der 162 Patientinnen vor und fehlte bei 13 (8%) Patientinnen. 122 (81.9%) der Präparate erfüllten die Kriterien für die Beurteilung HSIL, 22 (14.8%) für LSIL und 2 (1.3%) resp. 3 (2.0%) entsprachen ASC-H resp. ASC-US. HSIL-Zytologien fanden sich mit 46.7% (57/122) am häufigsten bei den 30-39-jährigen Patientinnen. In dieser Altersgruppe wiesen 90.5% (57/63) der Patientinnen den zytologischen Befund HSIL auf, gefolgt von 78.1% (25/32) der 40-49-jährigen und 70.7% (29/41) der 20-29-jährigen Patientinnen. Von den 122 Patientinnen mit HSIL-Zytologien gehören 23.8% (29/122) der Altersgruppe der 20-29-jährigen und 20.5% (25/122) jener der 40-49-jährigen Patientinnen an (Tab.16).

Tabelle 16: Zytologische Befunde nach TBS2001 (nach Altersgruppen geordnet)

Alter (Jahre)	ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	0	0.0	1	50.0	11	50.0	29	23.8	41	27.5
30-39	2	66.7	1	0.0	3	46.7	57	46.7	63	42.3
40-49	1	33.3	0	0.0	6	20.5	25	20.5	32	21.5
50-59	0	0.0	0	0.0	1	4.9	6	4.9	7	4.7
60-69	0	0.0	0	0.0	1	3.3	4	3.3	5	3.4
≥70	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.8	1	0.7
Gesamt	3	2.0	2	1.3	22	14.8	122	81.9	149	100.0

10. Korrelation von iPap und rPap

Nach der MünchenII-Nomenklatur erreichte die Übereinstimmung von iPap und rPap beim zytologischen Befund PapIII 10.0%, bei PapIIID 55.6%, bei PapIIID/IV 82.9% und bei PapIV 38.2%.

Erfolgte die Beurteilung der zytologischen Präparate nach dem CIN-System, stimmten iCIN und rCIN bei 55.0% der CIN1, bei 26.1% der CIN2, bei 79.2% der CIN2/3 und bei 37.8% der CIN3 überein.

Wurden für die statistische Wertung der nach der TBS2001-Nomenklatur befundeten Präparate diejenigen mit fehlenden Angaben weggelassen, wurden von den 26 Fällen mit dem Befund LSIL im

iPap/iTBS2001 14 Fälle (53.8%) im rPap/rTBS2001 ebenfalls als LSIL und 12 (46.1%) höher, nämlich als HSIL klassiert. Von den 114 Fällen mit dem Befund HSIL im iPap/iTBS2001 wurden 103 Fälle (90.4%) im rPap/rTBS2001 ebenfalls als HSIL klassiert, 6 (5.3%) auf LSIL zurückgestuft, 2 (1.8%) als ASC-H und 3 (2.6%) als ASC-US befundet.

Nach der TBS2001-Nomenklatur war somit die Übereinstimmung von iPap und rPap umso grösser, je ausgeprägter die zellulären Veränderungen waren. Weniger deutlich kam dies zum Ausdruck, wenn die Beurteilung der zytologischen Präparate nach der MünchenII- oder der CIN-Nomenklatur erfolgte (Tab.17)

Tabelle 17: Korrelation von iPap und rPap

iPap	rPap													
	II		III		IIID		IIID/IV		IV		V		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
III	2	6.7	3	10.0	11	36.7	10	33.3	3	10.0	1	3.3	30	100.0
IIID	1	3.7	1	3.7	15	55.6	9	33.3	1	3.7	0	0.0	27	100.0
IIID/IV	1	2.4	0	0.0	3	7.3	34	82.9	3	7.3	0	0.0	41	100.0
IV	2	3.6	0	0.0	5	9.1	27	49.1	21	38.2	0	0.0	55	100.0
Gesamt	6	3.9	4	2.6	34	22.2	80	52.3	28	18.3	1	0.7	153	100.0

iCIN	rCIN									
	1		2		2/3		3		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	11	55.0	2	10.0	7	35.0	0	0.0	20	100.0
2	4	17.4	6	26.1	11	47.8	2	8.7	23	100.0
2/3	2	3.8	4	7.5	42	79.2	5	9.4	53	100.0
3	1	2.7	1	2.7	21	56.8	14	37.8	37	100.0
Gesamt	18	13.5	13	9.8	81	60.9	21	15.8	133	100.0

iTBS2001	rTBS2001									
	ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	100.0
LSIL	0	0.0	0	0.0	14	53.8	12	46.1	26	100.0
HSIL	3	2.6	2	1.8	6	5.3	103	90.4	114	100.0
Gesamt	3	2.1	2	1.4	20	14.3	115	82.1	140	100.0

11. Diskrepanz zwischen zytologischem Befund und histologischer Diagnose

Anstelle eines nur bedingt möglichen Vergleichs der eigenen Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur zur Validierung der Zytologie werden diskrepante Befunde aufgeschlüsselt nach unterbewerteten resp. überbewerteten Zytologien. Insgesamt zeigten die zytologischen Befunde von iTBS2001 und rTBS2001 bei 14.2% (23/162) der Patientinnen eine Diskrepanz zu den histologischen Diagnosen der Portiobiopsien und/oder Konisate.

11.1. Unterbewertete und überbewertete zytologische Befunde

Die Analyse abweichender Befunde von iPap und rPap beschränkte sich auf 23 Fälle, bei denen sich Abweichungen zeigten und für die die Beurteilung nach TBS2001 für beide Präparate vorlag (Tab.18). Die Analyse zeigte, dass in 3 von 4 Fällen, bei denen sich in der Histologie der Konisate keine CIN nachweisen liess, der iPap und der rPap überbewertet waren. In einem dieser Fälle mit CIN-freiem Konisat ergab der iPap HSIL, die kolposkopisch gesteuerte Biopsie CIN2 und der rPap ASC-US. Diese Daten legen die Annahme nahe, dass mit der Biopsie die hochgradige epitheliale Veränderung entfernt worden war. Die Indikation zur Konisation wurde in diesem Fall aufgrund der zytologischen Befunde (2 mal PapIII, 2 mal PapIIID/IV) gestellt. Bei 2 Konisaten mit CIN1 war der iPap mit HSIL überbewertet, während der rPap mit LSIL die Histologie der Konisate korrekt voraussagte. Die Indikation zur Konisation wurde in einen dieser beiden Fälle aufgrund des zytologischen Befundes Pap IIID/IV und im anderen wegen rezidivierend PapIII und bioptischem Nachweis von CIN3 gestellt. 13 Konisate zeigten histologisch CIN2, davon 2 bioptisch CIN2 bzw. CIN3. 5 dieser 13 Konisat-Histologien wurden im iPap mit HSIL richtig vorausgesagt und bei 8 war der iPap mit LSIL unterbewertet, im rPap waren dies 3 Fälle mit HSIL bzw. 9 Fälle mit LSIL (+ 1 Fall ASC-US). Die Indikationen zur Konisation wurden in diesen 13 Fällen aus der Zytologie nach MünchenII-Nomenklatur abgeleitet: Rezidivierend PapIII (2 mal), PapIIID (8 mal), PapIIID/IV (2 mal) und PapIV (1 mal).

Von den 4 schweren Dysplasien in den Konisaten bewertete der iPap deren 2 mit HSIL richtig, 2 wurden mit LSIL unterbewertet; der rPap wies ASC-US (1 mal) bzw. ASC-H (1 mal) nach und sagte mit dem Befund HSIL die Histologie des Konisates 2 mal richtig voraus. Von 3 dieser 4 Fälle von CIN3 lagen Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien vor, womit CIN2 (2 mal) bzw. keine CIN (1 mal) nachgewiesen wurde. Letzterer Fall wurde im iPap mit LSIL unterbewertet und vom rPap mit HSIL richtig erfasst. Die Indikation zur Konisation ergab in diesem Fall der zytologische Nachweis von rezidivierend PapIIID. Wäre in diesem Fall aufgrund des iPap-Resultates LSIL und des fehlenden Nachweises von CIN in der Biopsie auf die Konisation verzichtet worden, wäre die schwere Dysplasie nicht erfasst worden. Aus Tab.18 lässt sich ablesen, dass der rPap in 1 von 22 Fällen (4.5%) mit abweichenden zytologischen Befunden in iPap und rPap zur histologischen Diagnose von CIN3 im Konisat geführt hat.

Tabelle 18: Analyse abweichender Befunde von iPap und rPap. Klassifikation nach TBS2001 (folgende Seite)

Tabelle 18: Analyse abweichender Befunde von iPap und rPap. Klassifikation nach TBS2001

iPap						rPap						Biopsie						Konisat			
A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	G	H	I	K
			LSIL						LSIL			x						x			
			LSIL						HSIL									x			
			HSIL						HSIL									x			
			HSIL								ASC-US			x				x			
		HSIL				LSIL													x		
		HSIL				LSIL									x				x		
HSIL							LSIL													x	
HSIL							LSIL													x	
HSIL							LSIL													x	
HSIL							LSIL							x						x	
	LSIL					HSIL														x	
	LSIL					LSIL														x	
	LSIL					LSIL														x	
	LSIL						LSIL								x					x	
	LSIL						LSIL													x	
	LSIL						LSIL													x	
	LSIL						LSIL													x	
	LSIL						LSIL													x	
HSIL											ASC-US									x	
HSIL											ASC-US										x
HSIL											ASC-H			x							x
	LSIL					HSIL								x							x
	LSIL					HSIL						x									x

Legende:

A: richtig

B: unterbewertet

C: überbewertet

D: falsch pos.

E: falsch neg.

F: ASC-US/ASC-H/AGUS

G: keine CIN

H: CIN1

I: CIN2

K: CIN3

L: ICC

M: Adeno-Ca

Die Auswertung von Tab.18 zeigt, dass von den 23 Fällen mit Diskrepanzen zwischen zytologischem Befund und histologischer Diagnose (a) je 7 iPap- und rPap-Befunde richtige Voraussagen machten, (b) der iPap in 10 und der rPap in 9 Fällen unterbewertet war und (c) der iPap in 2 und der rPap in keinem Fall überbewertet war. 4 iPap und 3 rPap hatten ein falsch-positives Resultat. Der iPap wies erwartungsgemäss keinen falsch-negativen Befund auf, was auch für den rPap zutraf. Der iPap ergab auch keinen unklaren Befund, während 3 rPap mit ASC-US und 1 rPap mit ASC-H abgegeben wurden. Werden nur die 17 Histologien mit CIN2+ berücksichtigt, waren 7 iPap- und 5 rPap-Zytologien richtig. Unterbewertet wurde die Konisathistologie von 10 iPap- und 9 rPap-Zytologien; 2 weitere rPap-Zytologien entsprachen ASC-US und 1 weitere ASC-H. Möglicherweise ist dies die Folge einer besonders sorgfältigen Entnahme des rPap unmittelbar vor Konisation.

Werden also nur die CIN2+-Histologien berücksichtigt, so fällt auf, dass die Resultate des rPap denjenigen des iPap nicht überlegen sind und beide Zytologien bei diesen diskrepanten Fällen rund die Hälfte der histologischen Diagnosen unterbewerten, keine überbewerten, aber auch keine falsch-positiven oder falsch-negativen Befunde zeigten. Dies bedeutet, dass der iPap und der rPap den Schweregrad der zervikalen Läsion mit gleicher Häufigkeit unterschätzen (Tab.19). Die gute Übereinstimmung von iPap und rPap in der Detektion von CIN2+ lässt sich möglicherweise mit dem kurzen Zeitintervall zwischen iPap und rPap von durchschnittlich 2.2 Monaten erklären.

Tabelle 19: Zusammenfassung abweichender Befunde von iPap und rPap

	Zytologie							Histologie Konisat			
	A	B	C	D	E	F		G	H	I	K
iPap	7	10	2	4	0	-		4	2	13	4
rPap	7	9	0	3	0	4					
iPap	7	10				3				17	
rPap	5	9									

A: richtig
B: unterbewertet
C: überbewertet

D: falsch positiv
E: falsch negativ
F: ASC-US / ASC-H / AGUS

G: keine CIN
H: CIN1

I: CIN2
K: CIN3

12. Histologische Diagnosen kolposkopisch gesteuerter Biopsien

Bei 33 (20.4%) der 162 Patientinnen lag die histologische Diagnose einer kolposkopisch gesteuerten Portiobiopsie vor. 24 (72.2%) dieser 33 Patientinnen zeigten histologisch CIN2+. Eine (3.0%) Biopsie führte zur histologischen Diagnose einer leichten Dysplasie, und bei 8 (24.2%) Biopsien war keine CIN nachweisbar (Tab.20).

Tabelle 20: Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien bei 33 Patientinnen

Histologie der Biopsie	Anzahl (n)	Anteil (%)
keine CIN	8	24.2
CIN1	1	3.0
CIN2	12	36.4
CIN3	11	33.3
ICC	1	3.0
Gesamt	33	100.0

13. Histologische Diagnosen von 162 Konisaten

CIN3 liess sich am häufigsten nachweisen, nämlich in 88 (54.3%) der 162 Konisate, gefolgt von CIN2 in 48 (29.6%) Konisaten. Die Histologie von 7 (4.3%) Konisaten ergab ein mikroinvasives Plattenepithelkarzinom. Damit zeigte die Histologie bei 143 (88.3%) der 162 Konisate CIN2+. 12 (7.4%) Konisate wiesen eine nur leichte Dysplasie auf, und 6 (3.7%) Konisate waren histologisch unauffällig. Bei 1 (0.6%) Konisat deckte die Histologie ein zervikales Adenokarzinom auf (Tab.21).

Tabelle 21: Histologische Diagnosen von 162 Konisaten

Histologie		Anzahl (n)		Anteil (%)	
keine CIN		6		3.7	
CIN1		12		7.4	
CIN2	CIN2+	48	143	29.6	88.3
CIN3		88		54.3	
ICC		7		4.3	
AdenoCa		1		0.6	
Gesamt		162		100.0	

13.1. Histologische Diagnosen der Konisate in einzelnen Altersgruppen

In der reproduktiven Altersgruppe der 20-39-jährigen Patientinnen fanden sich 72.9% (35/48) der CIN2, 70.5% (62/88) der CIN3 und 4 der 7 mikroinvasiven Plattenepithelkarzinome. Es fanden sich somit 70.6% (101/143) der Konisate mit der histologischen Diagnose CIN2+ in dieser Altersgruppe. Bei 90.0% (101/111) der Patientinnen dieser Altersgruppe entsprach die Histologie der Konisate CIN2+, bei 7.2% (8/111) CIN1, und bei 1.8% (2/111) liess sich keine CIN nachweisen.

Bei den über 40-jährigen Patientinnen ergab die Histologie von 82.4% (42/51) der Konisate die Diagnose CIN2+. Je 7.8% (4/51) der Konisate entsprachen histologisch CIN1 bzw. keiner CIN und 1 Konisat ergab histologisch ein zervikales Adenokarzinom. Konisate mit histologisch CIN2+ fanden

sich somit bei den Patientinnen im Alter von >40 Jahren mit 29.4% (42/143) deutlich seltener als bei den jüngeren Patientinnen der reproduktiven Altersgruppe (70.6%, 101/143) (Tab.22).

Tabelle 22: Histologische Diagnosen der Konisate in einzelnen Altersgruppen

Alter (Jahre)	Histologie der Konisate													
	Ø CIN		CIN1		CIN2		CIN3		ICC		AdenoCa		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	1	0.6	6	3.7	19	11.7	18	11.1	0	0.0	0	0.0	44	27.2
30-39	1	0.6	2	1.2	16	9.9	44	27.7	4	2.5	0	0.0	67	41.4
40-49	1	0.6	2	1.2	11	6.8	17	10.5	3	1.9	1	0.6	35	21.6
50-59	2	1.2	1	0.6	2	1.2	4	2.5	0	0.0	0	0.0	9	5.6
60-69	1	0.6	1	0.6	0	0.0	4	2.5	0	0.0	0	0.0	6	3.7
≥70	0	1.2	0	0.0	0	0.0	1	0.6	0	0.0	0	0.0	1	0.6
Total	6	3.7	12	7.4	48	29.6	88	54.3	7	4.3	1	0.6	162	100.0

14. Korrelation von iPap und Histologie der kolposkopisch gesteuerten Biopsie

14.1. Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Wird davon ausgegangen, dass - nach MünchenII-Nomenklatur - PapIIID zytologisch Verdacht auf leichte (CIN1) bis mässige (CIN2) Dysplasie und PapIV Verdacht auf schwere (CIN3) Dysplasie bedeutet (Lellé et al: Frauenarzt 2007; 48: 356-359), zeigt sich, dass der Befund des iPap nur bedingt einen Schluss auf die zu erwartende Histologie der kolposkopisch gesteuerten Biopsie zulässt, indem nur 2 von 8 PapIIID-Zytologien CIN1 oder CIN2 entsprachen. Bei 4 PapIIID-Zytologien ergab sich bioptisch CIN3, und bei 2 PapIIID-Zytologien liess sich bioptisch keine CIN nachweisen. Von 10 iPapIV zeigten lediglich 3 nachfolgende Biopsien CIN3 und 2 Biopsien gar keine CIN. Werden andererseits die iPap-Befunde PapIIID+ zusammengefasst, so lassen sich in 70.4% (19/27) der kolposkopisch gesteuerten Biopsien CIN2+ feststellen. Bei 25.9% (7/27) der iPapIIID+ gelang jedoch in nachfolgenden Biopsien kein Nachweis einer CIN. Bedeutend ist, dass bei 5 von 6 Patientinnen mit dem zytologischen Befund iPapIII die kolposkopisch gesteuerte Biopsie histologisch CIN2+ zeigte (Tab.23).

Tabelle 23: Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

iPap	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
III	1	0	4	1	0	6
IID	2	1	1	4	0	8
IIID/IV	3	0	3	3	0	9
IV	2	0	4	3	1	10
Gesamt	8	1	12	11	1	33

14.2. Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Wurden die zytologischen Präparate gemäss der CIN-Nomenklatur beurteilt, entsprachen 2 von 6 zytologischen iCIN2-Befunden und 3 von 4 zytologischen iCIN3-Befunden in den nachfolgenden Biopsien histologisch CIN2 bzw. CIN3. Wurde das zytologische Präparat mit iCIN2+ befundet, so zeigten 81.8% (18/22) der nachfolgenden Biopsien histologisch ebenfalls CIN2+. Andererseits gelang aber bei 18.2% (4/22) der zytologischen iCIN2+Befunde biopsisch kein Nachweis einer CIN (Tab.24).

Tabelle 24: Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

iCIN	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN2/3	CIN3	Gesamt
1	2	1	3	2	0	8
2	1	0	2	3	0	6
2/3	3	0	6	3	0	12
3	0	0	1	3	0	4
Gesamt	6	1	12	11	0	30

14.3. Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Wurden die zytologischen Präparate gemäss der TBS2001-Nomenklatur beurteilt, so entsprachen 81.8% (18/22) der zytologischen HSIL-Befunde in der nachfolgenden Biopsie histologisch CIN2+. Bei 18.2% (4/22) der zytologischen HSIL-Befunde liess sich aber biopsisch keine CIN nachweisen. Auffallend ist die Übereinstimmung der Resultate der TBS2001-Nomenklatur mit den Resultaten der CIN-Nomenklatur (Tab.25).

Tabelle 25: Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

iTBS2001	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN2/3	CIN3	Gesamt
ASC-US	0	0	0	0	0	0
LSIL	3	1	3	2	0	9
HSIL	4	0	9	9	0	22
Gesamt	7	1	12	11	0	31

15. Korrelation von rPap und Histologie der Biopsie

15.1. Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Werden für den rPap, d.h. die Zytologie, die unmittelbar vor der Konisation entnommen wird, die gleichen Voraussetzungen wie für den iPap in Anspruch genommen, so zeigt es sich, dass 4 von 7 PapIIID-Zytologien in der nachfolgenden Biopsie histologisch CIN2 ergaben, und dass nur bei 1 von 3 PapIV-Zytologien histologisch CIN3 nachweisbar war. Von den 26 zytologischen Befunden PapIIID+

wurden 73.1% (19/26) der nachfolgenden kolposkopisch gesteuerten Biopsien histologisch als CIN2+ beurteilt. Bei 23.1% (6/26) der zytologischen Befunde PapIIID+ ergab die nachfolgende Biopsie hingegen einen unauffälligen histologischen Befund. Bei histologischem Nachweis von CIN3 und zytologischem Befund rPapII ist davon auszugehen, dass die Epithelläsion mit der vorgängigen kolposkopisch gesteuerten Biopsie entfernt worden war (Tab.26).

Tabelle 26: Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

rPap	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
II	1	0	0	1	0	2
III	1	0	1	0	0	2
IIID	1	0	4	2	0	7
IIID/IV	5	1	2	7	1	16
IV	0	0	2	1	0	3
Gesamt	8	1	9	11	1	30

15.2. Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Bei 71.4% (15/21) der zytologischen Präparate mit dem Befund rCIN2+ liess sich in der vorgängigen kolposkopisch gesteuerten Biopsie histologisch CIN2+ nachweisen. Demgegenüber steht aber die Tatsache, dass bei 23.8% (5/21) der zytologischen Befunde rCIN2+ biotisch ein unauffälliger histologischer Befund vorlag (Tab.27).

Tabelle 27: Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

rCIN	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
1	1	0	3	1	0	5
2	0	0	1	1	0	2
2/3	5	1	3	7	1	17
3	0	0	1	1	0	2
Gesamt	6	1	8	10	1	26

15.3. Korrelation von rPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

Bei Korrelation der Zytologie, die unmittelbar vor Konisation entnommen wurde (rPap) und der Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien, zeigt sich, dass bei 71.4% (15/21) der HSIL-Zytologien biotisch CIN2+ nachweisbar war, aber bei 23.8% (5/21) der HSIL-Zytologien vorgängig histologisch keine CIN und bei 4.8% (1/21) nur eine leichte Dysplasie gefunden wurde. Andererseits gelang aber bei 4 von 5 Präparaten mit dem zytologischen Befund LSIL histologisch in der vorgängigen Biopsie der Nachweis von CIN2+. Den 3 Präparaten mit den zytologischen Befunden ASC-US bzw. ASC-H ging eine Biopsie mit CIN2 voraus (Tab.28).

Tabelle 28: Korrelation von rPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie der Biopsie

rTBS2001	Histologie der Biopsie					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
ASC-US	0	0	1	0	0	1
ASC-H	0	0	2	0	0	2
LSIL	1	0	3	1	0	5
HSIL	5	1	5	9	1	21
Gesamt	6	1	11	10	1	29

15.4. Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Befunden der i- und r-Zytologie und den Befunden der Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien

Die Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Befunden der Zytologie (iPap und rPap) in den drei Klassifikationssystemen und den Befunden der Histologie kolposkopisch gesteuerter Biopsien zeigt, dass die Zytologie von iPap und rPap rund 70-80% der Histologiebefunde CIN2+ voraussagt und sich bei rund 20% der höhergradigen Zytologiebefunde keine CIN nachweisen lässt. Weil die i-Zytologien und die kolposkopisch gesteuerten Biopsien anlässlich des Screenings entnommen wurden, dürfen die diesbezüglichen Daten als Ausdruck der Sensitivität der Kolposkopie gewertet werden, die demnach bei Anwendung der MünchenII-Nomenklatur bei 70.4% liegt. Die Daten zeigen weiter, dass die Sensitivität der Zytologie von Abstrichen, die unmittelbar vor der Konisation entnommen wurden (r-Zytologien) und damit aus einem selektierten Patientengut stammen, in Bezug auf die Detektion von CIN2+ nicht höher ist als die Sensitivität der Zytologie der Abstriche des unselektierten Patientengutes des Screenings (i-Zytologien). Auffällig ist die Übereinstimmung der Resultate der CIN- mit denjenigen der TBS2001-Nomenklatur (Tab.29).

Tabelle 29: Korrelation von i- und r-Zytologien (in den drei Klassifikationssystemen) und Histologie der Biopsie

Zytologie	n	keine CIN		CIN1		CIN2+	
		n	%	n	%	n	%
iPapIIID+	27	7	25.9	1	3.7	19	70.4
rPapIIID+	26	6	23.1	1	3.8	19	73.1
iCIN2+	22	4	18.2	0	0.0	18	81.8
rCIN2+	21	5	23.8	1	4.8	15	71.4
iHSIL	22	4	18.2	0	0.0	18	81.8
rHSIL	21	5	23.8	1	4.8	15	71.4

16. Korrelation von iPap und Histologie des Konisates

16.1. Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Unter der Vorgabe, dass PapIIID Verdacht auf leichte bis mässige Dysplasie und PapIV Verdacht auf schwere Dysplasie bedeutet, ergibt sich aus Tab.30 dass bei 77.8% (21/27) der zytologischen Befunde PapIIID im Konisat histologisch CIN1 oder CIN2 nachweisbar war. Dies traf mit 31.8% (14/44) seltener auch für PapIIID/IV zu. Bei PapIV zeigten 79.3% (46/58) der Konisate eine schwere Dysplasie. Werden die zytologischen Befunde PapIIID+ berücksichtigt, so liess sich histologisch in 93.0% (120/129) der Konisate CIN2+ nachweisen. Bei 3.1% (4/129) der zytologischen Befunde PapIIID+ war histologisch im Konisat keine CIN und bei 3.9% (5/129) CIN1 nachweisbar. Bei 1 Konisat lag keine Klassifikation der vorgängigen Zytologie nach MünchenII-Nomenklatur vor.

Tabelle 30: Korrelation von iPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

iPap	Histologie des Konisates						
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	AdenoCa	Gesamt
III	2	6	11	10	2	1	32
IIID	0	4	17	6	0	0	27
IIID/IV	3	1	13	26	1	0	44
IV	1	0	7	46	4	0	58
Gesamt	6	11	48	88	7	1	161

16.2. Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Zeigte iCIN CIN3, so lag diesem zytologischen Befund bei 94.9% (37/39) der Konisate histologisch CIN3+ zugrunde. Lautete das zytologische Resultat iCIN2+, so liessen 94.4% (118/125) der Konisate CIN2+ nachweisen; bei 3.2% (4/125) der iCIN2+ zeigte die Histologie der Konisate normales Epithel und bei 2.4% (2/125) CIN1. Bei 15 Konisaten lag keine Klassifikation der vorgängigen Zytologie nach CIN-Nomenklatur vor (Tab.31).

Tabelle 31: Korrelation von iPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

iCIN	Histologie des Konisates					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
1	0	6	13	3	0	22
2	1	2	14	9	1	27
2/3	3	1	17	37	1	59
2	0	0	2	34	3	39
Gesamt	4	9	46	83	5	147

16.3. Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Bei 95% (115/121) der zytologischen Präparate mit dem Befund HSIL lag histologisch im Konisat CIN2+ vor, bei 5.0% (6/121) der Präparate liess sich histologisch im Konisat keine oder nur eine leichte Dysplasie nachweisen. Bei 12 Konisaten fehlte die Klassifikation der vorgängigen Zytologie nach TBS2001-Nomenklatur (Tab.32).

Tabelle 32: Korrelation von iPap (TBS2001-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

iTBS2001	Histologie des Konisates					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
ASC-US	0	1	0	0	0	1
LSIL	2	7	14	5	0	28
HSIL	3	3	32	78	5	121
Gesamt	5	11	46	83	5	150

17. Korrelation von rPap und Histologie des Konisates

17.1. Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Dem histologischen Befund CIN2+ entsprachen 67.6% (23/34) der zytologischen Befunde rPapIIID, 98.8% (79/80) der Befunde rPapIIID/IV und 100% (28/28) der Befunde rPapIV. Andererseits lag bei 8.5% (12/142) dieser Befunde des rPap keine oder nur eine leichte Dysplasie vor. 5 mikroinvasive Zervixkarzinome zeigten sich durch den zytologischen Befund rPapIV an. Bei 8 Konisaten fehlte die Klassifikation des rPap nach MünchenII-Nomenklatur (Tab.33).

Tabelle 33: Korrelation von rPap (MünchenII-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

rPap	Histologie des Konisates						
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	AdenoCa	Gesamt
II	2	2	2	1	0	0	7
III	0	1	3	0	0	0	4
IIID	2	9	20	3	0	0	34
IIID/IV	1	0	20	58	1	0	80
IV	0	0	0	23	5	0	28
V	0	0	0	0	0	1	1
Gesamt	5	12	45	85	6	1	154

17.2. Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Beim zytologischen Befund rCIN2 liessen 92.3% (12/13) der Konisate histologisch CIN2+, beim zytologischen Befund rCIN3 liessen 100% (23/23) der Konisate histologisch CIN2+ nachweisen. Dem zytologischen Befund rCIN2+ lag bei 98.4% (120/122) der Konisate histologisch CIN2+ zugrunde;

nur bei 1.6% (2/122) der zytologischen Befunde rCIN2+ liess sich im Konisat histologisch keine CIN nachweisen. Auffallend war, dass 50% (11/22) der zytologischen Befunde rCIN1 histologisch CIN2 entsprachen. Bei 18 Konisaten fehlte die Klassifikation des zytologischen Befundes nach CIN-Nomenklatur (Tab.34).

Tabelle 34: Korrelation von rPap (CIN-Nomenklatur) und Histologie des Konisates

rCIN	Histologie des Konisates					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
1	1	10	11	0	0	22
2	1	0	9	3	1	13
2/3	1	0	21	63	5	86
3	0	0	0	18	6	23
Gesamt	3	10	41	84	6	144

17.3. Korrelation von von rPap (TBS2001 Nomenklatur) und Histologie des Konisates

Dem zytologischen Befund HSIL lag bei 98.4% (120/122) der Konisate histologisch CIN2+ zugrunde, darunter fanden sich auch die 6 mikroinvasiven Zervixkarzinome. Nur 2 (1.6%) der Konisate zeigten trotz den zytologischen Befunden HSIL keine CIN. Bei 11 (50%) der 22 LSIL-Zytologien liess sich am Konisat histologisch CIN2 nachweisen. Von 5 ASC-US/ASC-H-Zytologien entsprachen 4 histologisch am Konisat CIN2+. Bei 13 Konisaten fehlte die rPap-Klassifikation nach TBS2001-Nomenklatur (Tab.35).

Tabelle 35: Korrelation von rPap (TBS2001 Nomenklatur) und Histologie des Konisates

rTBS2001	Histologie des Konisates					
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	Gesamt
ASC-US	1	0	1	1	0	3
ASC-H	0	0	1	1	0	2
LSIL	1	10	11	0	0	22
HSIL	2	0	30	84	6	122
Gesamt	4	10	43	86	6	149

17.4. Zusammenfassung der Korrelationen zwischen den Befunden der i- und r-Zytologie und den Befunden der Histologie der Konisate

Von 129 zytologischen Befunden iPapIIID+ entsprachen 93% (120/129) im Konisat histologisch CIN2+, und von 142 zytologischen Befunden rPapIIID+ traf dies bei 91.5% (130/142) der Konisate zu.

Von den 125 zytologischen Befunden iCIN2+ basierten 94.4% (118/125) auf der histologischen Diagnose CIN2+, und von 122 zytologischen Befunden rCIN2+ traf dies für 98.4% (120/122) der Konisate zu.

Von 121 iHSIL-Zytologien ergab sich bei 95% (115/121) der Konisate die histologische Diagnose CIN2+ und von 122 rHSIL-Zytologien bei 98.4% (120/122) der Konisate.

Ein normaler histologischer Befund oder eine nur leichte Dysplasie zeigte sich bei 7% (9/129) der Zytologiebefunde iPapIIID+, bei 8.5% (12/142) der rPapIIID+, bei 5.6% (7/125) der iCIN2+, bei 1.6% (2/122) der rCIN2+, bei 5% (6/121) der iHSIL und bei 1.6% (2/122) der rHSIL.

Tab.36 zeigt, dass – unabhängig vom gewählten zytologischen Klassifikationssystem – der zytologische Befund, unter der Bedingung eines Cutoff PapIIID+, CIN2+ oder HSIL, 91.5-98.4% der histologischen Diagnosen von Konisaten korrekt voraussagte. Dabei erwiesen sich die TBS2001-Nomenklatur und die CIN-Nomenklatur gegenüber der MünchenII-Nomenklatur als überlegen. Nur je 1.6% der HSIL-Zytologien bzw. der CIN2+-Zytologien überschätzten den histologischen Befund der Konisate.

Tabelle 36: Korrelation von i- und r-Zytologien (in den drei Klassifikationssystemen) und Histologie der Konisate

Zytologiebefund	n	keine CIN		CIN1		CIN2+	
		n	%	n	%	n	%
iPapIIID+	129	4	3.1	5	3.9	120	93.0
rPapIIID+	142	3	2.1	9	6.3	130	91.5
iCIN2+	125	4	3.2	3	2.4	118	94.4
rCIN2+	122	2	1.6	0	0.0	120	98.4
iHSIL	121	3	2.5	3	2.5	115	95.0
rHSIL	122	2	1.6	0	0.0	120	98.4

18. Histologische Diagnosen von kolposkopisch gesteuerten Biopsien und Konisaten bei rezidivierend iPapIII, IIID und iPapIV

Die Auswertung dieser prospektiven Studie zeigte, dass der Forderung nach Kolposkopie vor Konisation in der Praxis in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht nachgekommen worden ist, sondern bei den zytologischen Befunden rezidivierend iPapIII, IIID und einmalig iPapIV die Indikation zur Konisation gestellt wurde. Aufgrund dessen ist die entscheidende Frage, wie oft sich bei diesem Vorgehen im Konisat histologisch CIN2+ finden liess, bzw. wie oft sich im Konisat histologisch trotz auffälliger Zytologie keine oder nur eine leichte Dysplasie nachweisen liess.

Tab.37 zeigt, dass die mittlere Beobachtungszeit bei rezidivierend PapIII 13.8 Monate und bei rezidivierend PapIIID 16.4 Monate betrug und durchschnittlich 3.2 zytologische Befunde vorlagen. Bei 73% (24/33) der zytologischen Befunde rezidivierend iPapIII ergaben die histologischen Befunde der Konisate CIN2+. Dies traf auch für 84% (21/25) der Befunde rezidivierend iPapIIID und für 98% (57/58) der Befunde einmalig iPapIV zu.

Tabelle 37: Histologische Diagnosen von kolposkopisch gesteuerten Biopsien und Konisaten bei rezidivierend iPapIII, IIID und iPapIV

Pap-Klasse	Dauer Beob. Zeit (Mt.) n (Ø)	Anzahl Befunde Ø (n)	Kolposkopie		Histologie der Biopsie						Histologie der Konisate					
			ja	nein	keine CIN	C I N 1	C I N 2	C I N 3	I C C	Ade no Ca	keine CIN	C I N 1	C I N 2	C I N 3	I C C	Ade no Ca
rez.Pap III (n=33)	13.8 (3-23)	3.2 (2-5)	6	25 *	2	-	3	1	-	-	2	6	11 22/67%	11 24/73%	2	1
rez.Pap IIID (n=25)	16.4 (4-39)	3.2 (3-7)	5	20	-	1	1	3	-	-	-	4	16 21/84%	5	-	-
PapIV (n=58)			9	49	1	-	4	1	1	-	1	-	7 53/91%	46 57/98%	4	-

* 2 mal keine Angabe

Bei 11.2% (13/116) der Konisate der zytologischen Befundgruppe rezidivierend PapIII, IIID und einmal PapIV liess sich histologisch keine oder nur eine leichte Dysplasie nachweisen. Auffällig ist, dass die rPap-Befunde diejenigen des iPap bestätigen oder höher eingestuft sind und – wie die zytologischen Befunde der CIN-Nomenklatur und auch diejenigen der TBS2001-Nomenklatur – die histologische Diagnose der Epithelveränderungen am Konisat korrekt voraussagen. Ein iPapIV musste zunächst als falsch-positiv beurteilt werden, nachdem weder bioptisch noch im Konisat eine CIN nachweisbar war und der rPap PapII ergab; bei dieser Patientin deckte dann die Reevaluation der Histologie des Hysterektomiepräparates die mittelschwere Dysplasie auf (Fall 1). Bei 11 dieser 13 Konisate ohne oder mit nur leichter Dysplasie liess sich im rPap die Infektion mit HR HPV nachweisen, was eine Erklärung für die iPap-Befunde sein kann (Tab.38). Beachtet werden muss der Übergang von PapIIID in PapIVa (Fall 4).

Tabelle 38: Konisate ohne oder mit nur leichter Dysplasie nach rezidivierend PapIII, PapIIID oder PapIV (folgende Seite)

Tabelle 38: Konisate ohne oder mit nur leichter Dysplasie nach rezidivierend PapII, Pap IIID oder PapIV

iPap	HPV	PE	rPap	HPV	Konisat
rezIII, CIN1, LSIL	HR HC2 pos	CIN2	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 33 LR HPV 54	CIN1, R0
rezIII, CIN1, LSIL	HR HPV 16, 51 LR HPV 55, 84	-	III, CIN1, LSIL	-	CIN1, R0
rezIII, -, LSIL	HR HC2 pos	keine CIN	IIID, CIN1, LSIL	HR HC2 pos	keine CIN
rezIII, CIN2, LSIL	HR HC2 pos LR HC2 pos	-	IIID, CIN2, HSIL	HR HPV 31, 39, 52, 73	keine CIN
rezIII, CIN1, LSIL	HR HC2 pos	CIN2	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 31, 52	CIN1, R0
rezIII, -, -	HR HPV 16, 31	-	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 16, 73 LR HPV 70	CIN1, R0
rezIII, -, LSIL	HR HPV 52 LR HPV 54	-	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV negativ LR HPV negativ	CIN1, R0
rezIII, CIN2, HSIL	-	-	II	LR HPV 54, 55	CIN1, R0 ISH HR HPV pos, p16 pos
rezIIID, CIN1, LSIL	HR HPV 51, 59	-	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 51, 59	CIN1, R0
rezIIID, CIN2, HSIL	HR HPV 33	CIN3	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 33, 51	CIN1, R1 endozervikal
rezIIID, CIN1, LSIL	-	-	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 16, 56 LR HPV 42	CIN1, R0
rezIIID, CIN1, LSIL	HR HPV 16	-	IIID, CIN1, LSIL	HR HPV 16	CIN1, R0 ISH HR HPV pos, p16 pos
IV, -, -	-	keine CIN	II	-	keine CIN

Fall 4

44-jährige 0-Para, 0-Gravida. Uterus myomatosus, Status nach Myomektomie.

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+ : Monate vor/nach Konisation)

t-43 PapII
t-37 PapIIID, CIN1, LSIL
t-31 PapII
t-24 PapII
t-11 PapIIID, CIN1/2, HSIL
t-6 PapIIID, CIN1/2, HSIL
t-3 PapIVa, CIN3, HSIL (Besprechung der Konisation)
t-1 iPapIVa, CIN3, HSIL (Kontrolle auf Wunsch der Patientin)
t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN3, HSIL. HR HPV 52 positiv, LR HPV negativ.
Konisation. Histologie: CIN3, endozervikal R1-Resektion. p16 Reaktion positiv.
ISH HR HPV (16,18) positiv. ISH LR HPV (6,11) negativ.
t+3 PapIII. HR HPV negativ, LR HPV negativ. Abdominale totale Hysterektomie unter Belassung beider Adnexe. Histologie: keine Dysplasie. Adenomyosis uteri, Uterus myomatosus.
t+38 V-PapII, HPV nicht nachweisbar
Epikrise Die Indikation zur Konisation gab der wiederholte Nachweis von PapIIID und der Übergang von PapIIID in PapIVa. Die schwere Dysplasie wurde mit Konisation endozervikal nicht im Gesunden entfernt. Bei negativem Kinderwunsch wurde bei der 44-jährigen 0-Para, 0-Gravida mit der Zusatzindikation Uterus myomatosus und Status nach Myomektomie die Hysterektomie durchgeführt. Die Zytologie 38 Monate nach Konisation ergab ein unauffälliges Resultat, HPV war nicht mehr nachweisbar.
Beim zytologischen Nachweis auch nur leichter Epithelveränderungen dürfen also auch interkurrent unauffällige Zytologien nicht von zuverlässigen Kontrollen entbinden.

19. Korrelation von den Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien und den Histologien der Konisate

Zeigt die Histologie der Biopsie CIN2+, so lässt sich auch in 83.3% (20/24) der Konisate histologisch CIN2+ nachweisen. Findet sich in der Biopsie unauffälliges Epithel, so wird dies in nur 2 von 8 Konisaten bestätigt. In 6 weiteren Konisaten dagegen liegt trotz unauffälliger Histologie des Biopsates CIN2+ vor. Auch auf ein Biopsat mit CIN1 folgte ein Konisat mit CIN2. Im Gegensatz dazu folgte auf ein Biopsat mit CIN2 ein Konisat mit normalem Epithel, was dahingehend gedeutet wird, dass mit der Biopsie das dysplastische Epithel entfernt wurde (Tab.39, Fall 5).

Tabelle 39: Korrelation von Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien und Histologien der Konisate

Histologie PE	Histologie Konisat					Gesamt
	keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	
keine CIN	2	0	4	2	0	8
CIN1	0	0	1	0	0	1
CIN2	1	2	5	4	0	12
CIN3	0	1	3	7	0	1
ICC	0	0	0	0	1	1
Gesamt	3	3	13	13	1	33

Fall 5

34-jährige 0-Para, 0-Gravida. Status nach 2-mal PapIII.

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+ : Monate vor/nach Konisation)

t-14 PapIIID, CIN1, LSIL

t-9 PapIIID, CIN1, LSIL

t-2 iPapIIID/IV, CIN2/3, HSIL

HR HPV 82 und LR HPV 40 nachweisbar

t-1.5 Kolposkopisch gesteuerte Biopsie: Winzige Plattenepithellamelle mit mittelschwerer Epitheldysplasie, CIN2, HSIL.

t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPap: ASC-US.

Konisation. Histologie: Zeichen einer HPV-Infektion im Plattenepithel ohne Dysplasie (LSIL).

CK-Curettage: Endozervikale und Isthmusschleimhautfragmente ohne Dysplasie.

t+4 PapII, NILM

Epikrise Es bestand eine Diskrepanz zwischen der Konisationsdiagnose (HPV-Zeichen, keine Dysplasie, LSIL) und den Vorbefunden iHSIL sowie HSIL und CIN2 in der Portiobiopsie. Die Schnitte wurden überprüft und Stufenschnitte mit Immunhistochemie (MIB1 und p16) untersucht. Es fanden sich Zeichen der HPV-Infektion entsprechend LSIL, keine Dysplasie. Ausserdem bestand eine ausgeprägte chronisch-aktive Entzündung, welche im Zusammenhang mit den vorausgegangenen Biopsieentnahmen interpretiert werden konnte.

Anzunehmen ist, dass die Stelle der mittelschweren Dysplasie mit der kolposkopisch gesteuerten Biopsie vollständig entfernt worden war.

20. Höhe des Konus

Die Höhe des Konus war bei 128 Patientinnen angegeben und betrug nach Messerkonisation (n=115) durchschnittlich 18.2mm (6-35mm) und nach LEEP (n=13) 16.1mm (11-25mm). Angaben zur Höhe des Konus lagen bei 8 der 10 endozervikal nicht R0-resezierten CIN vor. Dabei handelte es sich um Messerkonisate mit der histologischen Diagnose CIN3 und einer durchschnittlichen Konushöhe von 19.6mm (15-20mm).

21. Histologischer Status des Resektionsrandes von 162 Konisaten

Bei 92.0% (149/162) der Konisate war der histologische Status des Resektionsrandes zuverlässig beurteilbar. Bei 88.6% (132/149) dieser Konisate war der Resektionsrand dysplasiefrei (R0-Resektion), d.h. die Exzision erfolgte im gesunden Epithel oder es lag keine CIN (n=6) vor. Bei 11.4% (17/149) dieser Konisate war der Resektionsrand von Dysplasie betroffen (R1-Resektion), d.h. die Exzision erfolgte durch dysplastisches Epithel hindurch, wobei bei 10 Präparaten der endozervikale, bei 3 Präparaten der ektozervikale und bei 4 Präparaten beide Resektionsränder betroffen waren. Bei 8.0% (13/162) der Konisate waren die Resektionsränder histologisch nicht oder nur unsicher beurteilbar. Gründe hierfür waren aufgebrochene Konisate, mechanisch geschädigtes Epithel oder thermische Artefakte nach LEEP (Tab.40).

Tabelle 40: Histologischer Status des Resektionsrandes von 162 Konisaten

Histologie des Resektionsrandes		n	%	n	%
unsicher/nicht beurteilbar				13	8.0
beurteilbar				149	92.0
R0 *)		132	88.6		
R1 *)		17	11.4		
ektozervikal	3				
endozervikal	10				
ekto- und endozervikal	4				
Gesamt	17	149	100.0	162	100.0

*) In der Literatur werden dysplasiefreie Resektionsränder mit R0 oder RM- (resection margin neg.) und histologisch von Dysplasie betroffene Resektionsränder mit R1 oder RM+ (resection margin pos.) bezeichnet.

22. Korrelation zwischen dem histologischen Status des Resektionsrandes und der Histologie von 162 Konisaten

Von den Konisaten mit der histologischen Diagnose CIN2+ zeigten 83.2% (119/143) dysplasiefreie Resektionsränder, 11.2% (16/143) waren unvollständig reseziert und bei 5.6% (8/143) war der histologische Status des Resektionsrandes nicht beurteilbar (Tab.41).

Tabelle 41: Histologischer Status des Resektionsrandes bei 162 Konisaten

Histologie des Konisates	Histologischer Status des Resektionsrandes						Gesamt	
	unsicher/nicht beurteilbar		beurteilbar					
			R0		R1			
	n	%	n	%	n	%	n	%
keine CIN	5	38.5	1	0.8	0	0.0	6	3.7
CIN1	0	0.	11	8.3	1	5.9	12	7.4
CIN2	2	15.4	45	34.1	1	5.9	48	29.6
CIN3	6	46.2	68	51.1	14	82.4	88	54.3
ICC	0	0.0	6	4.5	1	5.9	7	4.3
AdenoCa	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	0.6
Gesamt	13	100.0	132	100.0	17	100.0	162	100.0

23. Komplikationen bei 162 Konisationen

23.1. Gynäkologische Komplikationen

Beobachtet wurden 2 Nachblutungen nach Messerkonisation mit offener Wundbehandlung am 6. bzw. 19. postoperativen Tag. Dies entspricht einer Gesamtkomplikationsrate von 1.2% nach Messerkonisa-

tion. Die Behandlung erfolgte in beiden Fällen stationär, bei der einen Patientin mit Vaginaltamponade und bei der anderen mit Elektrokoagulation der Wundfläche (Tab.42).

Tabelle 42: Intra- und postoperative gynäkologische Komplikationen bei 162 Konisationen

Komplikation	intraoperativ		postoperativ	
	n	%	n	%
Organläsion	0	0.0		
Blutung	0	0.0	2	1.2
Infektion			0	0.0
Zervikalstenose			0	0.0
Dysmenorrhoe			0	0.0

23.2. Schwangerschaften und geburtshilfliche Komplikationen

Nach Konisation wurden unter den 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen 15 Schwangerschaften beobachtet, davon 2 nach LEEP, 2 nach Messerkonisation mit offener Wundbehandlung und 11 nach Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnäht. Bei diesen 11 Patientinnen betrug die mittlere Höhe des Konisates 19mm (15-32mm), bei den 2 Patientinnen mit offener Wundbehandlung 24 und 25mm und bei einer Patientin mit LEEP 17mm. Bei der zweiten Patientin mit LEEP war die Konisathöhe nicht bestimmbar, weil das Präparat aufgebrochen war. Die Empfehlung für schwangere Patientinnen lautete, die indizierte Konisation auf die Zeit nach der Entbindung zu verschieben mit der verpflichtenden Vereinbarung zuverlässiger Nachkontrollen (Fall 6, Fall 7). 2 Konisationen wurden auf dringendes Ersuchen der Schwangeren in graviditate durchgeführt, die eine in der 12. und die andere in der 27. Schwangerschaftswoche (Fall 8). In diesen beiden Fällen wurde gleichzeitig mit der Konisation eine Cerclage nach McDonald angelegt. Cercliert wurde in der 28. Schwangerschaftswoche auch eine 35-jährige paraplegische I-Gravida/I-Para wegen vorzeitiger Portioreifung nach Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnäht. Bei 14 der 15 schwangeren Patientinnen war der Schwangerschaftsverlauf komplikationslos, nur 1, eine 31-jährige I-Para, musste wegen vorzeitiger Plazentalösung aus dem Ausland repatriert werden, und es folgte die Spontangeburt in der 34. Schwangerschaftswoche. Bei einer 34-jährigen I-Para/II-Gravida wurde in der 36+3 Schwangerschaftswoche die sekundäre Sectio caesarea vorgenommen wegen pathologischem CTG in der Eröffnungsperiode. 13 Schwangerschaften wurden bis zum Termin (≥ 37 Schwangerschaftswochen) ausgetragen. Der zeitliche Abstand zwischen Konisation und Geburt betrug durchschnittlich 19 Monate (3-37 Monate). Die Entbindung erfolgte bei 5 Patientinnen spontan, bei 1 vaginal operativ assistiert, bei 2 mit primärer Sectio caesarea, bei 4 mit sekundärer Sectio caesarea und bei 3 mit Resectio caesarea. Die 15 Neugeborenen zeigten eine unauffällige Adaptation, und es musste kein Kind auf die Abteilung für Neonatologie verlegt werden (Tab.43).

Tabelle 43: Schwangerschaften und geburtshilfliche Komplikationen

Alter	Para / Gravida	Geburtsanamnese	Zeitintervall Konisation – Geburt (Mt)	Schwangerschaftsverlauf	Geburt Gestationsalter	Neugeborenes GG / KL / KU	Apgar	pHNSA	pHNSV
31	I / I	Stumm	24	Vorzeitige Wehen. Blutung ante partum. Vorzeitige Plazentalösung.	SG 33+5 SSW	2350 / 48 / -	2 / 8 / 8	6.99	-
34	III / VI	1 SG am ET. 1 Partus prämaturs 32+4 SSW. 1 Abort. 2 Abruptiones.	6	Konisation + Cerclage 11+1 SSW	SG 37+4 SSW	3530 / 51 / 35	9 / 9 / 10	7.32	7.41
34	II / II	1 SG 37+6 SSW	3	Konisation + Cerclage 26+4 SSW	SG 39+0 SSW	3050 / 49 / 33	9 / 10 / 10	7.39	7.43
26	II / II	1 SG	10	komplikationslos	SG 39+5 SSW	3750 / 51 / 36	8 / 9 / 9	7.27	-
29	I / I	Stumm	17	komplikationslos	SG 40+3 SSW	3570 / 50 / 35	8 / 9 / 10	7.30	7.34
28	I / I	Stumm	11	komplikationslos	VE 38+4 SSW pathol. CTG in AP	3320 / 50 / 36	2 / 7 / 8	7.29	7.36
35	I / I	stumm Paraplegie Th 7	19	Konisation + Cerclage 27+3 SSW	Prim. Sectio 38+4 SSW	2940 / 48 / 33	9 / 10 / 10	7.36	7.41
41	I / I	Stumm	37	komplikationslos	Prim. Sectio. IUGR. 38+4 SSW	2590 / 46 / 33	7 / 9 / 9	7.35	7.38
34	I / II	1 Abruptio	9	komplikationslos	Sek. Sectio, pathol. CTG 36+3 SSW	3050 / 50 / 34	9 / 9 / 10	7.31	7.37
25	I / I	Stumm	11	komplikationslos	Sek. Sectio. SPWZ. Deflexions- lage. 37+5 SSW	3970 / 51 / 38	9 / 9 / 10	7.31	7.35
32	I / I	Stumm	35	komplikationslos	Sek. Sectio, pathol. CTG in EP. 38+4 SSW	2610 / 43 / -	9 / 9 / 10	7.32	7.35
34	I / I	Stumm	11	komplikationslos	Sek. Sectio. II. vollkommene Steissfusslage. 39+6 SSW	2980 / 49 / 35	8 / 9 / 10	7.25	-
35	II / II	Sek. Sectio, pathol. CTG, hoher Geradstand	15	komplikationslos	Prim. Resectio. I. reine BEL. 38+3 SSW	3270 / 50 / 35	8 / 9 / 10	7.31	7.38
40	II / II	Stumm	31	komplikationslos	Sek. Sectio. KBM. 38+3 SSW	3940 / 50 / 35	8 / 9 / 10	7.32	7.39
38	III / IV	1 SG. IUFT 31+0 SSW. 1 Sectio. 1 Abort.	33	komplikationslos	Prim. Resectio. 39+3 SSW	4020 / 49 / 37	9 / 10 / 10	7.40	7.42

AP Austreibungsperiode BEL Beckenendlage CTG Cardiotokogramm GG Gestationsgewicht (g) EP Eröffnungsperiode
 IUFT Intrauteriner Fruchttod IUGR Intrauteriner Wachstumsrückstand KBM Kopfbeckenmissverhältnis KL Körperlänge (cm) KU Kopfumfang (cm)
 SG Spontangeburt SPWZ Subpartale Warnzeichen SSW Schwangerschaftswoche VE Vakuumentraktion

Fall 6

29-jährige I-Para, I-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nach Konisation)

- t-14 PapIIID, CIN/2, HSIL
- t-12 Eintritt der Schwangerschaft
- t-8 PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL
- t-7 PapIIID/IV, CIN2/3, HSIL. Kolposkopischer Portiobefund. Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: CIN1, LSIL
- t-3 iPapIIID/IV, CIN2/3, HSIL
Sekundäre Sectio caesarea wegen pathologischem CTG in der EP in der 40+4 Schwangerschaftswoche.
- t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIIID, CIN2/3, HSIL. HR HPV 58 positiv.
Konisation. Histologie: endozervikal CIN2, R0-Resektion.
- t+8 PapII
- t+17 PapII, HPV negativ.
- Epikrise Bei der 29-jährigen I-Para, I-Gravida wurden während der Schwangerschaft zytologisch dreimal PapIII/IV, CIN2/3, HSIL nachgewiesen. Mit der kolposkopisch gesteuerten Biopsie konnte die endozervikale CIN2 nicht erfasst werden. Die Konisation wurde auf die Zeit nach der Entbindung gelegt. Das Resultat des rPap entsprach demjenigen des iPap, zusätzlich Nachweis von HR HPV 58. 17 Monate nach der Konisation ergab die Zytologie PapII, und HPV war nicht mehr nachweisbar.
Die Verschiebung der Abklärung auffälliger zytologischer Befunde während der Schwangerschaft auf die Zeit nach der Entbindung ist zulässig und wird empfohlen.

Fall 7

32-jährige II-Para, II-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nach Konisation)

- t-16 PapIV, kein kolposkopischer Portiobefund. Gravität m II
- t-14 PapIII; ASC-US. Gravität m III-IV
- t-9 Elektive Sectio caesarea 6 Tage vor dem errechneten Termin
- t-6 Postpartal PapII
- t-1 iPapIV, CIN3, HSIL. Engmaschige Kontrolle wegen positiver Vorbefunde. Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: CIN3
- t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN3, HSIL.
Konisation. Histologie: Endozervikal CIN3. R0-Resektion.
- t+3 PapII
- t+7 PapII. HR HPV und LR HPV nicht nachweisbar.
- t+35 PapII
- Epikrise PapIV wurde erstmals in der Frühschwangerschaft nachgewiesen. Die Kontrolle in graviditate ergab ASC-US. Die HPV-Typisierung fand nicht statt. Der drei Monate nach Sectio caesarea entnommene Abstrich ergab PapII. Wegen der zytologischen Vorbefunde wurde die Zytologie nach 5 Monaten erneut entnommen mit dem Resultat iPapIVa, CIN3, HSIL. Die Histologie des Konisates bestätigte endozervikal CIN3. Nach deren R0-Resektion blieben die Zytologien in bisher annähernd 3 Jahren unauffällig.
Bei positiven Vorbefunden sind engmaschige kolposkopisch-zytologische Kontrollen empfohlen.

Fall 8

34-jährige II-Para, II-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nach Konisation)

- t-58 Spontangeburt (37+6 Schwangerschaftswochen)
- t-4 PapIIID, CIN1-2, HSIL.
Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: CIN2.
p16 Immunreaktion positiv. ISH LR HPV negativ, ISH HR HPV (16/18) positiv.
- t-1 iPapIVa, CIN2/3, HSIL
- t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN3, HSIL.
Konisation (ohne Zervikalkanalcurettage), Cerclage nach McDonald in der 27. Schwangerschaftswoche. Histologie: CIN3, Einwachsen in Zervixdrüsen, R0-Resektion.
p16 Immunreaktion positiv. ISH LR HPV negativ, ISH HR HPV (16/18) positiv.
Präventive Lungenreifungsinduktion, iv-Tokolyse.
- t+3 Spontangeburt aus II. HHL (39+0 Schwangerschaftswochen) nach Entfernung der Cerclage.

EP 04:25, AP 00:08.

Neugeborenes 3050 g / 49 cm / KU 33 cm. Apar 9/10/10, NSApH 7.39. NSVpH7.43

t+18 PapII

t+35 PapII

Epikrise Die erste Spontangeburt erfolgte annähernd 6 Jahre vor der Konisation. Der Empfehlung, PapIVa, CIN3, HSIL postpartum abzuklären, stimmte die Patientin nicht zu. Der Schwangerschaftsverlauf nach Konisation und präventiver Cerclage war komplikationslos. Die Spontangeburt erfolgte am errechneten Termin. Eine Zervixdystokie wurde nicht beobachtet.
Als Ausnahme kann die Konisation während der Schwangerschaft erfolgen ohne nachteilige Auswirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft und der Geburt.

24. Anzahl präoperativer HPV-Tests in den einzelnen Altersgruppen

Gewertet wurden HC2-Test und/oder HPV-Genotypisierung im iPap und rPap. Nicht gewertet dagegen wurde der Hinweis auf Koilozyten oder Dyskeratozyten als HPV-assoziierte Veränderungen im zytologischen Befund. Vor der Konisation verfügten 132 (81.5%) der 162 Patientinnen über das Resultat eines HPV-Tests am zytologischen Material, 30 (18.5%) Patientinnen wurden vorgängig nicht auf eine Infektion mit HPV getestet. Die vorherrschenden Gründe für das Fehlen eines HPV-Tests waren extern entnommene Zytologien, die zur Zuweisung veranlassten, und der Nachweis hochgradig dysplastischer Zellen. Bei Nachweis von PapIV, CIN2/3, HSIL hätte grundsätzlich die Möglichkeit bestanden, nach Erhalt des zytologischen Resultates und Verwendung der Dünnschichtmethode (LBC) die HPV-Testung nachzuholen, doch wurde mit Rücksicht auf die dadurch entstehenden Kosten mehrheitlich darauf verzichtet. Von der Möglichkeit, Zellmaterial für allfällige spätere HPV-Tests separat in PreservCyt®-Solution (direct-to-vial Methode) zu asservieren, wurde kein Gebrauch gemacht. Lag das Resultat einer konventionellen Zytologie vor, war die nachträgliche HPV-Testung nicht möglich.

Die Zuordnung der präoperativen HPV-Tests zu den einzelnen Altersgruppen lässt erkennen, dass 80.8% (118/146) der 20-49-jährigen Patientinnen über das Resultat eines HPV-Tests verfügten; in der Altersgruppe der 20-29-Jährigen waren dies 86.4% (38/44) und in der Altersgruppe der 30-39-Jährigen 79.1% (53/67). Selbst bei 14 (87.5%) der 16 >50-jährigen Patientinnen lag ein HPV-Testresultat vor (Tab.44).

Tabelle 44: Anzahl präoperativer HPV-Tests in den einzelnen Altersgruppen

Alter (Jahre)	HC2-Test und / oder HPV-Genotypisierung				Gesamt	
	ja		nein			
	n	%	N	%	n	%
20-29	38	86.4	6	13.6	44	100.0
30-39	53	79.1	14	20.9	67	100.0
40-49	27	77.1	8	22.9	35	100.0
50-59	7	77.8	2	22.2	9	100.0
60-69	6	100.0	0	0.0	6	100.0
≥70	1	100.0	0	0.0	1	100.0
Gesamt	132	81.5	30	18.5	162	100.0

25. Anzahl der im iPap und im rPap nachgewiesenen HPV-Genotypen bei 162 Patientinnen

27.7% (45/162) der Patientinnen verfügten über eine Genotypisierung im iPap, und bei 68.5% (111/162) lag eine Genotypisierung im rPap vor. Auffällig ist, dass sich im iPap bzw. im rPap überwiegend 1 (68.2% bzw. 59.5%) oder 2 (25.0% bzw. 26.1%) HR HPV-Typen nachweisen liessen. Dies gilt mit 18.2% bzw. 23.4% (1 Typ) und 9.1% bzw. 6.3% (2 Typen) auch für die Anzahl nachgewiesener LR HPV-Typen. Der Nachweis von 3 oder ≥ 4 HR HPV- und LR HPV-Typen ist dagegen selten. Gleichzeitig HR HPV- und LR HPV-Typen fanden sich bei 24.4% der iPap und 26.1% der rPap (Tab.45).

Tabelle 45: Anzahl der im iPap und rPap nachgewiesenen HPV-Genotypen bei 162 Patientinnen

HPV-Typ	Anzahl HPV-Typen	iPap		rPap	
		n	%	n	%
HR HPV	1	30	68.2	66	59.5
	2	11	25.0	29	26.1
	3	2	4.5	6	5.4
	≥ 4	1	2.3	5	4.5
LR HPV	1	8	18.2	26	23.4
	2	4	9.1	7	6.3
	3	0	0.0	0	0.0
	≥ 4	0	0.0	0	0.0
HR HPV + LR HPV		11	24.4	29	26.1

26. Häufigkeit einzelner im iPap und rPap nachweisbarer HR HPV- und LR HPV-Typen

Von den HR HPV-Typen wurde HR HPV 16 im iPap (39.4%) und im rPap (31.5%) mit Abstand am häufigsten gefunden, gefolgt von HR HPV 31 (12.1% im iPap und 13.6% im rPap). Seltener war der Nachweis von HR HPV 33 (6.1% im iPap und 6.2% im rPap), von HR HPV 51 (6.1% im iPap und 9.3% im rPap) und von HR HPV 58 (6.2% im rPap) sowie vom möglicherweise HR HPV-Typ 66 (7.6% im iPap). HR HPV 18 fand sich nur selten (3.0% im iPap und 3.1% im rPap). Von den LR HPV-Typen liess sich im iPap und im rPap LR HPV 54 (je 28.6%) am häufigsten nachweisen, gefolgt von LR HPV 42 (14.3%) im iPap und LR HPV 42, 62, 70 (je 9.5%) im rPap (Tab.46).

Tabelle 46: Häufigkeit einzelner im iPap und rPap nachweisbarer HR HPV- und LR HPV-Typen

HR HPV Typ	iPap		rPap		LR HPV Typ	iPap		rPap	
	n	%	N	%		n	%	n	%
16	26	39.4	51	31.5	6			1	2.4
18	2	3.0	5	3.1	11				
31	8	12.1	22	13.6	40	1	4.8		
33	4	6.1	10	6.2	42	3	14.3	4	9.5
35	1	1.5	4	2.5	54	6	28.6	12	28.6

39			3	1.9		55	1	4.8	3	7.1
45	2	3.0	4	2.5		61	2	9.5	2	4.8
51	4	6.1	15	9.3		62	1	4.8	4	9.5
52	2	3.0	9	5.6		64				
56	2	3.0	4	2.5		67			3	7.1
58	3	4.5	10	6.2		69				
59	3	4.5	4	2.5		70	2	9.5	4	9.5
68	1	1.5	2	1.2		71				
73	1	1.5	4	2.5		72				
82	2	3.0	3	1.9		81	1	4.8	3	7.1
26						83				
53			7	4.3		84	2	9.5	3	7.1
66	5	7.6	5	3.1		IS39				
						CP6108	2	9.5	3	7.1
Gesamt	66	100.0	162	100.0		Gesamt	21	100.0	42	100.0

27. Assoziation von HPV-Typen mit zytologischen Befunden

Die Zuordnung der HR HPV-Typen zu den zytologischen Befunden nach TBS2001-Nomenklatur zeigte, dass die HR HPV-Typen 16, 31, 33, 51, 52, 58 und 53 beim zytologischen Befund HSIL bevorzugt nachweisbar waren. Seltener erfolgte der Nachweis von HR HPV 18. Bei der Zuordnung von LR HPV-Typen liess sich hingegen kein Trend erkennen. Am häufigsten erfasst wurde LR HPV 54 (Tab.47).

Tabelle 47: Assoziation von HPV-Typen mit zytologischen Befunden

HR HPV	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	68	73	82	26	53	66
iTBS2001																		
ASC-US																		
LSIL	5	1	1				1	2	1		1	2	1		1			2
HSIL	20	1	6	4	1		1	2	1	1	2	1		1	1			3
Gesamt	25	2	7	4	1		2	4	2	1	3	3	1	1	2			5

HR HPV	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59	68	73	82	26	53	66
rTBS2001																		
ASC-H	1																	
ASC-US	1	1																
LSIL	6		1	3				3	1	1	1	2		1			2	
HSIL	43	4	21	7	4	3	4	12	8	3	9	2	2	3	3		5	5
Gesamt	51	5	22	10	4	3	4	15	9	4	10	4	2	4	3		7	5

LR HPV	6	11	40	42	54	55	61	62	64	67	69	70	71	72	81	83	84	IS 39	CP 61 08
iTBS2001																			
ASC-US				1	3	1											1		
LSIL				2	3		1	1				1			1		1		2
HSIL			1	2	3		1	1				1			1		1		2
Gesamt			1	3	6	1	1	1				1			1		2		2

LR HPV	6	11	40	42	54	55	61	62	64	67	69	70	71	72	81	83	84	IS 39	CP 61 08
rTBS2001																			
ASC-H				1															
ASC-US				1	2			2									2		1
LSIL	1			1	2			2									2		1
HSIL				2	9	2	2	2		3		4			3		1		2
Gesamt	1			4	11	2	2	4		3		4			3		3		3

28. Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund

28.1. Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des iPap (TBS2001)

Wird die Beziehung zwischen der HPV-Risikogruppe und dem Zytologiebefund iTBS2001 hergestellt, fällt auf, dass 51 (77.3%) der 66 HR HPV-positiven Präparate den zytologischen Befund HSIL ergaben. Nur 2 (3.7%) der 53 Präparate mit zytologisch HSIL wurden negativ auf HR HPV getestet, während 51 (96.2%) dieser 53 Präparate positiv auf HR HPV getestet wurden. Im Gegensatz dazu lag nur bei 5 (20.8%) der 24 Präparate mit zytologisch HSIL ein LR HPV-positiver Test vor, während bei 19 (79.2%) dieser 24 Präparate der Nachweis von LR HPV nicht gelang. 15 (22.7%) der 66 HR HPV-positiven Tests betrafen LSIL-Zytologien. Der Unterschied in der Gesamtzahl der HR HPV- und LR HPV-Tests erklärt sich dadurch, dass mit dem HC2-Test nur HR HPV nachgewiesen und auf den Nachweis von LR HPV verzichtet wurde (Tab.48).

Tabelle 48: Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des iPap (iTBS2001)

iTBS2001	HR HPV (n)			LR HPV (n)		
	positiv	Negativ	Gesamt	positiv	negativ	Gesamt
ASC-US	0	1	1	0	1	1
LSIL	15	0	15	2	5	7
HSIL	51	2	53	5	19	24
Gesamt (n)	66	3	69	7	25	32

28.2. Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des rPap (TBS2001)

Wird die Beziehung zwischen der HPV-Risikogruppe und dem Zytologiebefund rTBS2001 hergestellt, fällt auf, dass 89 (84.8%) der 105 HR HPV-positiven Präparate den zytologischen Befund HSIL ergaben. 33 (27.0%) der 122 Präparate mit dem zytologischen Befund HSIL wurden negativ auf HR HPV und 89 (73.0%) positiv auf HR HPV getestet. Bei 25 (20.5%) der 122 HSIL-Zytologien konnte auch LR HPV nachgewiesen werden, was bei 97 (79.5%) dieser Präparate nicht gelang. 13 (12.4%) der 105 HR HPV-positiven Tests entfielen auf LSIL-Zytologien. Andererseits wurden auch 13 (59.1%) der 22 LSIL-Zytologien positiv auf HR HPV und 5 (22.7%) positiv auf LR HPV getestet (Tab.49).

Tabelle 49: Korrelation von HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund des rPap (rTBS2001)

rTBS2001	HR HPV (n)			LR HPV (n)		
	positiv	negativ	Gesamt	positiv	negativ	Gesamt
ASC-US	2	1	3	1	2	3
ASC-H	1	1	2	0	2	2
LSIL	13	9	22	5	17	22
HSIL	89	33	122	25	97	122
Gesamt (n)	105	44	149	31	118	149

29. Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund

29.1. Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap (TBS2001)

Wird im iPap die Genotypisierung berücksichtigt, lässt sich erkennen, dass bei 21 (65,6%) der 32 Präparate mit dem zytologischen Befund HSIL entweder HR HPV 16 oder HR HPV 18 nachweisbar war, aber bei keinem Präparat beide HR HPV-Typen (16 und 18) gleichzeitig nachweisbar waren. Bei 11 (34.4%) der 32 HSIL-Präparate wurden andere HR HPV-Typen, nicht aber HR HPV 16 oder HR HPV 18, gefunden. Bei 5 (41.7%) der 12 LSIL-Zytologien wurden HR HPV 16 oder 18 nachgewiesen, bei 1 (8.3%) die HR HPV 16 und 18 gleichzeitig, und bei 6 (50.0%) fanden sich andere HR HPV-Typen, nicht jedoch 16 und/oder 18 (Tab.50).

Tabelle 50: Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap (iTBS2001)

iTBS2001	HR HPV 16 oder 18 n	HR HPV 16 und 18 N	HR HPV ohne 16/18 N	Gesamt n
ASC-US	0	0	0	0
LSIL	5	1	6	12
HSIL	21	0	11	32
Gesamt	26	1	17	44

29.2. Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des rPap (TBS2001)

Bei 45 (49.5%) der 91 Präparate mit dem zytologischen Befund HSIL war entweder HR HPV 16 oder HR HPV 18 nachweisbar, bei 2 (2.2%) HR HPV 16 und 18 gleichzeitig, und bei 44 (48.4%) fanden sich andere HR HPV-Typen, nicht jedoch 16 und/oder 18. Auch bei 6 (46.2%) der 13 LSIL-Zytologien gelang der Nachweis von HR HPV 16 oder HR HPV 18, aber bei keinem Präparat waren die Typen 16 und 18 gleichzeitig nachweisbar. Andere HR HPV-Typen – nicht die Typen 16 und 18 – fanden sich bei 7 (53.8%) der 13 LSIL-Zytologien (Tab.51).

Tabelle 51: Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des rPap (rTBS2001)

rTBS2001	HR HPV 16 oder 18 n	HR HPV 16 und 18 n	HR HPV ohne 16/18 n	Gesamt n
ASC-US	2	0	0	2
ASC-H	1	0	0	1
LSIL	6	0	7	13
HSIL	45	2	44	91
Gesamt	54	2	51	107

29.3. Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap und rPap im Vergleich

Bei Präparaten mit dem zytologischen Befund HSIL lassen sich somit in dieser Untersuchung die HR HPV-Typen 16 oder 18 und andere HR HPV-Typen bei der Hälfte der Präparate nachweisen, während der gleichzeitige Nachweis von HR HPV 16 und HR HPV 18 am gleichen Präparat äusserst selten ist. Die gleiche Beobachtung lässt sich auch bei Präparaten mit dem zytologischen Befund LSIL machen (Tab.52).

Tabelle 52: Korrelation von HR HPV 16/18 und zytologischem Befund des iPap und rPap

Zytologie	HR HPV 16 oder 18		HR HPV 16 und 18		HR HPV ohne 16/18	
	iPap	rPap	iPap	rPap	iPap	rPap
LSIL	41.7 %	46.2 %	8.3 %	0.0 %	50.0 %	53.8 %
HSIL	65.6 %	49.5 %	0.0 %	2.2 %	34.4 %	48.4 %

30. Korrelation zwischen positiver Zytologie (rPap) und HR HPV-Positivität in einzelnen Altersgruppen

Die Entnahme des rPap wurde erst ab 01.05.2006 ins Protokoll aufgenommen. Positiv auf HR HPV-Infektionen wurden 65.4% (106/162) der konisierten Patientinnen getestet, bei 34.6% (56/162) gelang der HPV-Nachweis nicht oder es wurde kein HPV-Test durchgeführt. Hauptsächlich Gründe für das Fehlen der HPV-Testung am rPap waren die zytologischen Beurteilungen PapIV, CIN2/3, HSIL, sowie der Verzicht auf die HPV-Testung bei allen Zytologien nach dem 01.01.10 aus Kostengründen. Bei 4 Patientinnen wurde die Desinfektion der Vagina versehentlich vor Entnahme des rPap durchge-

führt, so dass kein geeignetes Zellmaterial für die HPV-Testung zur Verfügung stand. Beim einzigen Fall mit histologisch nachgewiesenem Adenokarzinom der Zervix mit AGUS im iPap und Nachweis von Adenokarzinomzellen im rPap wurde auf die HPV-Testung verzichtet.

Von Bedeutung ist, dass von den 146 20-49-jährigen Patientinnen 95 (65.1%) einen positiven und 51 (34.9%) einen negativen HR HPV-Test im rPap aufwiesen; bei den 20-29-jährigen waren dies 29 (65.9%) bzw. 15 (34.1%), bei den 30-39-jährigen 45 (67.2%) bzw. 22 (32.8%) und bei den 40-49-jährigen immer noch 21 (60.0%) bzw. 14 (40%). Von den insgesamt 162 konisierten Patientinnen gehörten 146 (90.1%) der Altersgruppe der 20-49-Jährigen an. Bei den >50-jährigen Patientinnen lässt sich keine Aussage machen, da diese Altersgruppe mit entsprechenden Messwerten zu selten vertreten war (Tab.53).

Tabelle 53: HR HPV-Nachweis im rPap in einzelnen Altersgruppen

Alter (Jahre)	HR HPV-Nachweis im rPap							
	positiv			negativ			Gesamt	
	n	%ze	%to	n	%ze	%to	n	%to
20-29	29	65.9	17.9	15	34.1	9.3	44	27.2
30-39	45	67.2	27.8	22	32.8	13.6	67	41.4
40-49	21	60.0	13.0	14	40.0	8.6	35	21.6
50-59	5	55.6	3.1	4	44.4	2.5	9	5.6
60-69	5	83.3	3.1	1	16.7	0.6	6	3.7
≥70	1	100.0	0.6	0	0.0	0.0	1	0.6
Gesamt	106	65.4	65.4	56	34.6	34.6	162	100.0

%ze: Prozent Zeile

%to: Prozent Total

31. Korrelation zwischen Anzahl LR HPV- und HR HPV-Typen im iPap und rPap und Histologie des Konisates

Von den 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen verfügten 45 (27.8%) über das Resultat eines HC2-Tests oder die HPV-Genotypisierung im iPap und 111 (68.5%) im rPap. Bei 48.9% (22/45) der iPap und 47.7% (53/111) der rPap ist nur ein HR HPV-Typ, bei 24.4% (11/45) bzw. 26.1% (29/111) sind am gleichen zytologischen Präparat HR HPV- und LR HPV-Typen nachweisbar. Nur LR HPV-Typen wurden im iPap und rPap selten gefunden [2.2% (1/45) bzw. 3.6% (4/11)].

1 und 2 HR HPV-Typen fanden sich bei 68.9% (31/45) der iPap und 65.8% (73/111) der rPap. Mit 4.4% (2/45) der iPap und 4.5% (5/111) der rPap dagegen ist der Nachweis von ≥3 HR HPV-Typen am gleichen zytologischen Präparat selten. Wird die Korrelation zwischen der Anzahl der im iPap nachgewiesenen HR HPV-Typen und der Histologie des Konisates hergestellt, so zeigt sich, dass in 86.4% (19/22) der CIN2+-Histologien nur 1 HR HPV-Typ, in 77.8% (7/9) 2 HR HPV-Typen und in 72.2% (8/11) gleichzeitig HR HPV- und LR HPV-Typen nachweisbar waren. Wird die Anzahl der im rPap nachgewiesenen HR HPV-Typen mit der Histologie des Konisates korreliert, lassen sich in 96.2% (51/53) der CIN2+-Histologien nur 1 HR HPV-Typ, in 85.0% (17/20) 2 HR HPV-Typen und in 86.2%

(25/29) gleichzeitig HR HPV- und LR HPV-Typen finden. Liegt andererseits histologisch nur eine leichte Dysplasie vor, ist der Nachweis von 1 bzw. 2 HR HPV-Typen im iPap mit 13.6% (3/22) bzw. 22.2% (2/9) und auch der gleichzeitige Nachweis von HR HPV- und LR HPV-Typen mit 18.2% (2/11) deutlich seltener. Dies gilt mit 1.2% (1/53), 15.0% (3/20) und 13.8% (4/29) auch für den rPap. Aber sogar bei fehlendem histologischem Nachweis einer CIN im Konisat können zytologisch HR HPV-Typen gefunden werden. Tab.54 zeigt, dass bei CIN2+ im Konisat vorgängig zytologisch überwiegend 1 oder 2 HR HPV-Typen oder HR HPV- und LR HPV-Typen nachweisbar waren, und dass die Erwartung, es läge ein umso höherer Grad der Epitheldysplasie vor, je mehr HR HPV-Typen zytologisch nachweisbar waren, nicht bestätigt werden kann. Weiter fällt auf, dass der Nachweis von nur LR HPV im iPap oder rPap das Vorliegen von CIN2+ im Konisat nicht ausschliesst.

Tabelle 54: Korrelation zwischen Anzahl HR HPV- und LR HPV-Typen im iPap und rPap und Histologie des Konisates

HPV-Typ	Anzahl Typen	Histologie des Konisates (n)					Gesamt
		keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC	
iPap							
HR	1	-	3	8	10	1	22
	2	-	2	3	4	-	9
	3	-	-	-	1	-	1
	≥4	-	-	1	-	-	1
LR	1	-	-	1	-	-	1
	2	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-
	≥4	-	-	-	-	-	-
HR+LR		1	2	2	6	-	11
Gesamt		1	7	15	21	1	45
rPap							
HR	1	1	1	11	39	1	53
	2	-	3	6	10	1	20
	3	-	-	1	2	-	3
	≥4	1	-	-	1	-	2
LR	1	-	-	2	1	-	3
	2	-	1	-	-	-	1
	3	-	-	-	-	-	-
	≥4	-	-	-	-	-	-
HR+LR		-	4	9	16	-	29
Gesamt		2	9	29	69	2	111

32. Positive HR HPV-Typisierungen am rPap in Bezug auf die Histologie der Konisate und die Altersgruppen der Patientinnen

Tab.55 zeigt die Anzahl positiver HPV-Typisierungen im rPap in Bezug auf die Histologie der Konisate, geordnet nach Altersgruppen der Patientinnen. „Genotyp ja“ bezeichnet das Vorhandensein mindestens eines der HR HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 oder der möglichen HR HPV-Typen 26, 53, 66. Gewertet werden konnten nur Zytologien mit positivem HR HPV-Nachweis („Genotyp ja“), weil „Genotyp nein“ sowohl Fälle beinhaltet, bei denen kein HR HPV nachgewiesen werden konnte, als auch Fälle, wo keine HPV-Typisierung erfolgte. Dieser Aufschlüsselung ist zu entnehmen, dass bei positiver HR HPV-Typisierung im rPap 104 (64.2%) Konisate histologisch CIN2+ nachweisen liessen und davon 73 (70.2%) in der Altersgruppe der 20-39-jährigen Patientinnen gefunden wurden. In dieser Altersgruppe gelang die positive HR HPV-Typisierung im rPap auch bei 7 von 10 Patientinnen mit CIN1 im Konisat und bei 1 von 2 Patientinnen ohne Nachweis einer CIN im Konisat.

Tabelle 55: Positive HR HPV-Typisierung im rPap in Bezug auf die Histologie der Konisate, geordnet nach Altersgruppen der Patientinnen

Histologie Konisat	keineCIN		CIN1		CIN2		CIN3		ICC		AdenoCa		Gesamt n
Genotyp HR HPV	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	
Altersgruppe(Jahre)	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	
20-29	1	0	5	1	13	6	14	4	0	0	0	0	44
30-39	0	1	2	0	11	5	33	11	2	2	0	0	67
40-49	0	1	2	0	8	3	14	3	0	3	0	1	35
50-59	1	1	0	1	0	2	4	0	0	0	0	0	9
60-69	0	1	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	6
≥70	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Gesamt	2	4	10	2	32	16	70	18	2	5	0	1	162

33. Validierung des HPV-Tests und des HR HPV-Tests im iPap und rPap in Bezug auf den histologischen Nachweis von CIN2+

Bei dieser Auswertung gilt es zu beachten, dass die Validierung des HPV-Tests und des HR HPV-Tests in der Literatur auf der Basis grosser Kollektive in Screeningprogrammen erfolgt, das Patientengut für die vorliegende Untersuchung aber selektioniert ist, indem es aus Patientinnen besteht, die aufgrund von zytologischen Vorbefunden (iPap mit oder ohne HPV-Test, mit oder ohne Histologie einer Biopsie) die Indikation zur Konisation aufwiesen und bei denen unmittelbar vor der Konisation eine nochmalige Zervixzytologie (rPap mit oder ohne HPV-Test) entnommen wurde. Aus diesem Grund sind dieser Auswertung nur Angaben zur Sensitivität, zur Rate der falsch-negativen HPV-Testungen und zum positiven Voraussagewert (positive predictive value, PPV) zu entnehmen, nicht aber Angaben zur Spezifität, zur Rate der falsch-positiven HPV-Tests und zum negativen Voraussagewert (negative predictive value, NPV). Letzteres begründet sich auch mit den kleinen Zahlen, die für die Berechnung zur Verfügung standen. So lagen für die Validierung des HPV-Tests zur Berech-

nung der Spezifität bei 15 Patientinnen ohne CIN2+ im Konisat nur 2 richtig-negative Werte (d.h. HPV-Test negativ bei fehlender CIN2+) vor.

Auf dieser Basis ergab die Validierung des HPV-Tests und des HR HPV-Tests in Bezug auf höhergradige intraepitheliale Dysplasie (CIN2+) im iPap eine Sensitivität von 89.4% bzw. 88.3%. Gewertet wurde die letzte präoperative Zytologie. Die Sensitivität im rPap lag höher und betrug 98.1% für den HPV-Test und 94.2% für den HR HPV-Test. Die Rate falsch-negativer HPV-Tests lag im iPap und rPap < 2%. Der HR HPV-Test fiel bei 11.7% der iPap und 5.8% der rPap negativ aus bei anschließend im Konisat histologisch dokumentierter CIN2+. Hohe Werte von 86.5-88.3% erreichte der PPV des HPV-Tests und des HR HPV-Tests im iPap und im rPap in der Detektion von CIN2+ (Tab.56). Werden zur Validierung des HPV-Tests nur die HSIL-Zytologien beigezogen, so bestätigt sich die hohe Sensitivität des HR HPV-Tests mit 97.3% im iPap und 97.8% im rPap, ebenso der hohe PPV mit 94.7% im iPap und 97.8% im rPap (Tab.57).

Tabelle 56: Validierung des HPV-Tests und des HR HPV-Tests im iPap und rPap in Bezug auf den histologischen Nachweis von CIN2+

	iPap		rPap	
	HPV-Test	HR HPV-Test	HPV-Test	HR HPV-Test
Sensitivität	89.4 %	88.3 %	98.1 %	94.2 %
Rate falsch negativer Tests	1.1 %	11.7 %	1.9 %	5.8 %
Spezifität	13.3 %	13.3 %	6.7 %	13.3 %
Rate falsch positiver Tests	86.7 %	86.7 %	93.3 %	86.7 %
PPV	86.6 %	86.5 %	87.9 %	88.3 %
NPV	16.7 %	15.4 %	33.3 %	25.0 %

Berechnung nach 4 Felder-Test (496)

Berechnungsgrundlage für die Validierung des HPV- und HR HPV-Tests in Bezug auf die Detektion von CIN2+

CIN	iPap						rPap					
	ge- samt	mit HPV-Test				ohne HPV- Test	ge- samt	mit HPV-Test				ohne HPV- Test
		positiv			nega- tiv			positiv			nega- tiv	
		HR HPV	LR HPV	HRLR HPV				HR HPV	LR HPV	HRLR HPV		
keineCIN	7	2	0	2	0	3	7	4	0	1	0	2
CIN1	12	7	0	2	2	1	12	4	1	4	1	2
CIN2	48	25	0	5	1	17	47	18	3	10	1	15
CIN3	86	41	1	9	8	27	86	51	1	17	1	16
ICC	7	3	0	0	1	3	7	2	0	0	0	5
Gesamt	160	78	1	18	12	51	159	79	5	32	3	40

Tabelle 57: Validierung der HR HPV-Tests an HSIL-Zytologien in Bezug auf Detektion von CIN2+ im Konisat

Sensitivität							
iPap HSIL (n=77)				rPap HSIL (n=94)			
mit CIN2+ (n=73)		ohne CIN2+ (n=4)		mit CIN2+ (n=91)		ohne CIN2+ (n=3)	
HR HPV pos. (n=71) 97.3%	HR HPV neg. (n=2) 2.7%	HR HPV pos. (n=4)	HR HPV neg. (n=0)	HR HPV pos. (n=89) 97.8%	HR HPV neg. (n=2) 2.2%	HR HPV pos. (n=2)	HR HPV neg. (n=1)

PPV							
iPap HSIL (n=77)				rPap HSIL (n=94)			
HR HPV pos. (n=75)		HR HPV neg. (n=2)		HR HPV pos. (n=91)		HR HPV neg. (n=3)	
mit CIN2+ (n=71) 94.7%	ohne CIN2+ (n=4) 5.4%	mit CIN2+ (n=2)	ohne CIN2+ (n=0)	mit CIN2+ (n=89) 97.8%	ohne CIN2+ (n=2) 2.2%	mit CIN2+ (n=3)	ohne CIN2+ (n=0)

34. Korrelation zwischen dem HPV-Nachweis mittels p16INK4a-Immunreaktion und HR HPV-ISH und der Histologie des Konisates

Verfügbar sind die Resultate von 24 p16INK4a-Immunreaktionen und 23 HR HPV-ISH an Konisaten. Dabei zeigt sich, dass bei histologischem Nachweis von CIN2+ 91.3% (21/23) der p16INK4a-Reaktionen als Ausdruck der HPV-Infektion positiv ausfielen. Dies traf auch für 90.9% (20/22) der ISH zu, wobei die ISH bei fehlendem Nachweis einer CIN nicht zur Anwendung kam. Positiv fiel die p16INK4a-Reaktion und die HR HPV-ISH auch bei 2 Konisaten mit CIN1 und beim Adenokarzinom aus. Die kleine Fallzahl erlaubt keine statistische Auswertung (Tab.58).

Tabelle 58: Korrelation zwischen dem HPV-Nachweis mittels p16INK4a-Immunreaktion und HR HPV-ISH und der Histologie des Konisates

Histologie	p16INK4a- Immunreaktion positiv n	HR HPV-ISH	
		HR HPV positiv n	HR LR HPV positiv n
keine CIN	0	0	0
CIN1	2	2	0

CIN2	6	6	0
CIN3	11	8	2
ICC	4	4	0
AdenoCa	1	1	0
Gesamt	24	21	2

35. Resultate der zytologisch unklaren und abnormen Befunde (rPap) und des HPV-Status im Vergleich mit dem histomorphologischen Status des Resektionsrandes

Tab.59 zeigt auf, dass 130 HSIL-Zytologien unmittelbar vor Konisation positiv auf HPV getestet wurden, davon 106 (81.5%) positiv auf HR HPV. Bei 113 (86.9%) der Zytologien wurde das Konisat mit dysplasiefreiem Rand entnommen (R0-Resektion), bei 17 (13.1%) wies das Konisat histologisch von Dysplasie betroffene Resektionsränder auf (R1-Resektion). 92 (81.4%) der 113 R0-resezierten Konisate und mit 82.4% (14/17) mit gleicher Häufigkeit auch die R1-resezierten Konisate liessen im rPap HR HPV nachweisen. Dies bedeutet, dass bei letzteren 14 Patientinnen die HPV-Infektion nach Konisation in der restierenden Zervix persistierte.

Ein positiver HR HPV-Nachweis gelang auch bei 78.3% (18/23) der LSIL-Zytologien, davon bei 76.2% (16/21) der R0-resezierten und bei 2 der R1-resezierten Konisate. Es ist davon auszugehen, dass bei letzteren 2 Patientinnen mit R1-Resektion trotz LSIL-Zytologie im rPap die HR HPV-Infektion in der restierenden Zervix persistiert.

Tabelle 59: Resultate der zytologisch unklaren und abnormen Befunde (rPap) und des HPV-Status im Vergleich mit dem histomorphologischen Status des Resektionsrandes

Zytologie (rTBS2001)	Resek- tions- rand	HPV-Status															
		LR+		LR-		HR+		HR-		LRHR+		LRHR-		HPV+		HRHPV+	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	R0	1		1		2		0		1		1		4		3	
	R1	0		0		0		0		0		0		0		0	
ASC-H	R0	0		2		1		1		0		1		1		1	
	R1	0		0		0		0		0		0		0		0	
LSIL	R0	5		15		11		9		5		10		21		16	
	R1	0		2		2		0		0		2		2		2	
HSIL	R0	21		78		70		29		22		58		113	86.9	92	81.4
	R1	3		12		11		4		3		8		17	13.1	14	82.4

R (Resektion) und RM (resection margin) werden in der Literatur gleichbedeutend verwendet, entsprechend R0, RM- für dysplasiefreien und R1, RM+ für histologisch betroffenen Resektionsrand.

36. Nachkontrolle bei 162 konisierten Patientinnen

Zur Auswertung der Nachkontrollen standen die Daten von 162 Patientinnen zur Verfügung. Die Beurteilung der Zervixzytologien (n=144) und der Zytologien aus der Kolpotomie (n=18) erfolgte in der Regel nach der Pap-Nomenklatur. Nur in 3 Fällen lag gleichzeitig die Klassifikation nach TBS2001 vor (1x ASC-US und 2x HSIL). Eine kolposkopisch gesteuerte Biopsie wurde bei 4 Patientinnen vorgenommen, davon bei 1 Patientin mit Nachweis von CIN3 und bei 3 Patientinnen ohne histologischen Nachweis einer CIN.

37. Zeitintervall zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle bei 162 konisierten Patientinnen

Die mittlere Zeitdauer zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle betrug bei den 162 Patientinnen 16.3 (3-45) Monate. Bei 76.5% (124/162) der Patientinnen fand die Nachkontrolle innerhalb der ersten 2 Jahre nach Konisation, für weitere 23.5% (38/162) später statt. Zur Berechnung des Nachkontrollintervalls wurde jeweils die letzte Zytologiekontrolle gewertet, was erklärt, dass dieser Zeitpunkt bei der einzelnen Patientin nicht identisch ist mit dem gemäss Studienprotokoll festgelegten Abschluss der vorliegenden Untersuchung (Tab.60).

Tabelle 60: Zeitintervall zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle bei 162 konisierten Patientinnen

Nachkontrollintervall (Monate, Mt)	Anzahl Patientinnen	
	n	%
≤6 Mt	25	15.4
>6-12 Mt	54	33.3
>12-24 Mt	45	27.8
>24-36 Mt	27	16.7
>36-48	11	6,8
Gesamt	162	100.0

38. Korrelation zwischen Histologie des Konisates, histologischem Status des Resektionsrandes und zytologischem Befund in der ersten postoperativen Kontrolle

Zur Beantwortung dieser Frage standen die Daten von 131 R0-resezierten und 17 R1-resezierten Konisaten zur Verfügung. Die Daten von 14 Patientinnen waren nicht auswertbar wegen fehlenden Angaben oder histologisch unsicher oder nicht beurteilbarem Resektionsrand. Die Befunde beziehen sich jeweils auf die erste, 3-6 Monate nach der Konisation durchgeführte Nachkontrolle und widersprechen demzufolge den Daten aus Tab.60 nicht.

Nicht unterschieden wurde zwischen zytologischen Abstrichen von der Zervix oder aus dem Scheidengewölbe (18 primäre Hysterektomien). Weil die Zytologien allesamt nach MünchenII, nicht aber

vollständig nach TBS2001 klassifiziert worden waren, wurde zur Auswertung nur die MünchenII-Klassifikation berücksichtigt.

Die Auswertung dieser Daten zeigt, dass nach R0-Resektion einer CIN2+ in 91.5% (116/128) der Fälle und nach R1-Resektion einer CIN2+ in 93.8% (15/16) der Fälle in der Nachkontrolle mit PapI/II ein unauffälliges zytologisches Resultat vorlag. 2 R0-resezierte CIN2 und 1 R1-resezierte CIN3 ergaben in der ersten Nachkontrolle zytologisch PapIII (Tab.61).

Tabelle 61: Korrelation zwischen Histologie des Konisates, histologischem Status des Resektionsrandes und zytologischem Befund in der ersten Kontrolle nach Konisation

Nachkontrolle Zytologie	Histologie des Konisates (CIN) und des Resektionsrandes (R0, R1)												
	R0							R1					
	keine CIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ICC	Ade- noCa	R0 total	keine CIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3	ICC	R1 total
PapI/II	1	11	43	67	6	1	129	0	1	2	12	1	16
PapIII	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1
PapIV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	1	11	45	67	6	1	131	0	1	2	13	1	17

39. Bedeutung der Histologie des Konisat-Resektionsrandes und des HPV-Status für das zytologische Resultat in der Nachkontrolle

Für die Eruiierung der Bedeutung des histologischen Status des Resektionsrandes und des HPV-Status standen die Daten von 48 Patientinnen zur Verfügung. Ausgeschlossen wurden Fälle mit unsicheren Angaben zur Histologie des Resektionsrandes und Fälle, die im Konisat keine CIN nachweisen ließen, sowie Fälle, die nach Hysterektomie mit V-Pap nachkontrolliert wurden. In der Gruppe R1 mit unvollständiger Resektion der CIN fehlte der postoperative HPV-Test bei 8 Patientinnen, und in der Gruppe R0 mit vollständiger Resektion der CIN fehlte dieser bei 86 Patientinnen. Dadurch werden die auswertbaren Daten so stark reduziert, dass nur ein Trend abgelesen werden kann. Dieser weist dahin, dass nach R0-Resektion des Konisates und negativem HR HPV-Test in der Nachkontrolle mit einer unauffälligen Zervixzytologie gerechnet werden darf, was für eine R0-Resektion mit positivem HR HPV-Test nicht zutrifft. Andererseits zeigt die Zervixzytologie in der Nachkontrolle nach R1-Resektion des Konisats mit positivem HR HPV-Test nicht zwingend ein auffälliges Resultat (Tab.62).

Tabelle 62: Bedeutung der Histologie des Konisat-Resektionsrandes und des HPV-Status für das zytologische Resultat in der Nachkontrolle

Zytologie der Nachkontrolle	Histologie des Resektionsrandes			
	R1		R0	
	HR HPV +	HR HPV –	HR HPV +	HR HPV –
PapI/II	2	3	3	37
PapIII			2	
PapIIID/IV	1			

40. HPV-Test in der Nachkontrolle nach Konisation

Über einen zusätzlichen HPV-Test verfügten 61 (38%) der 162 nachkontrollierten Patientinnen. Gründe, weshalb der HPV-Test bei der Mehrzahl der Patientinnen nicht durchgeführt wurde, waren ein unauffälliges zytologisches Resultat, die Verwendung konventioneller zytologischer Abstriche und ökonomische Überlegungen. Bei 54 Patientinnen kam der HC2-Test zur Anwendung. Dieser wies in 6 Fällen nur HR HPV, in 3 Fällen HR HPV- und LR HPV und in 2 Fällen nur LR HPV nach. 43 HC2-Tests fielen negativ aus. Bei 7 weiteren Patientinnen wurde die HPV-Genotypisierung durchgeführt, deren Resultate in Tab.63 zusammengefasst sind.

Tabelle 63: HPV-Genotypisierung in der Nachkontrolle

HPV-Risikogruppe	Anzahl Fälle (n)	HPV-Typen
nur HR HPV	2	16, 18, 56, 58
mögliche HR HPV	1	53
nur LR HPV	1	70
HR HPV und LR HPV	3	42, 54, 61, 62, 70, 16 (3x), 39, 58, 73

Nicht erklärbar ist, weshalb von den 54 HC2-Tests nur 9 HR HPV-positiv ausfielen, während mit Genotypisierung 5 von 7 Zytologien positiv auf HR HPV und 1 weitere Zytologie positiv auf den möglicherweise den HR HPV-Typen zuzurechnenden Typ 53 getestet wurden.

41. Primäre und sekundäre Reoperationen bei 23 konisierten Patientinnen

20 (12.3%) der 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen wurden primär reoperiert, davon 18 hysterektomiert und 2 rekonisiert. Die Indikationen zur primären Hysterektomie stellten bei 17 der 18 Patientinnen eine plattenepitheliale Läsion und bei 1 Patientin ein Adenokarzinom der Zervix dar. Die Wahl des operativen Verfahrens wurde abhängig gemacht von der Histologie des Konisates, von einem allfälligen Kinderwunsch, von einer etwaigen Zusatzpathologie und dem persönlichen Wunsch der Patientin. 8 der 18 Hysterektomiepräparate liessen residuelle CIN2+ nachweisen, 1 Präparat zeigte CIN1 und 8 Präparate waren frei von CIN. Auch das Hysterektomiepräparat nach dokumentiertem Adenokarzinom pT1b war tumorfrei. Die beiden Rekonisate waren ebenfalls frei von CIN.

Indikationen für sekundäre Operationen waren pathologische zytologische und/oder biopsische Befunde während der Nachkontrolle. Es wurden 1 Rekonisation und 2 sekundäre Hysterektomien durchgeführt. Von den 3 Operationspräparaten zeigte das Rekonisat CIN2 und die 2 Hysterektomiepräparate CIN1 bzw. keine CIN. Bei 2 weiteren Patientinnen war bei Status nach Hysterektomie sekundär die Laserevaporation der Kolpotomie notwendig (Tab.64, Fall 9 und Fall 10).

Tabelle 64: Primäre und sekundäre Reoperationen bei 23 Patientinnen nach Konisation

Reoperationen	n	Histologie der Operationspräparate				
		keine CIN	CIN1	CIN2	CIN3	ICC
Primäre						
- Rekonisation	2	2				
- Hysterektomie	18	9 *)	1	4	4	
Sekundäre						
- Rekonisation	1			1		
- Hysterektomie	2	1	1			
- Laserevaporation	2					

*) davon 1 Adenokarzinom pT1b

Primär: Im Anschluss an die Konisation wegen R1-Resektion der CIN oder ICC.

Sekundär: Indiziert durch einen pathologischen zytologischen/biopsischen Befund in der Nachkontrolle.

Bei der Analyse der Indikationen für primäre Reoperationen wurden nur die 17 Konisate mit plattenepithelialen Läsionen berücksichtigt. Die 2 Rekonisationen wurden vorgenommen wegen CIN3 im Konisat mit Nachweis von dysplastischem Epithel im Schnittrand (R1-Resektion). Die Rekonisate waren dysplasiefrei. Von den 10 Konisaten mit CIN3 hatten 2 dysplasiefreie (R0) und 8 von Dysplasie betroffene (R1) Resektionsränder, wobei 6 mal der endozervikale und 2 mal der ektozervikale Resektionsrand betroffen war. Bei 4 der 10 Fälle mit CIN3-Konisat war das Hysterektomiepräparat ohne Nachweis von CIN, obwohl bei 2 dieser 4 Konisate der endozervikale Schnittrand dysplastisches Epithel aufwies. Bei den übrigen 6 CIN3-Konisaten, von denen 4 endozervikal und 2 ektozervikal nicht im Gesunden reseziert waren, liessen die Hysterektomiepräparate residuelle hochgradige (CIN2/3) Dysplasie nachweisen. Von den 5 Zervixkarzinomen waren 4 mit der Konisation in toto reseziert mit der Folge, dass die Hysterektomiepräparate tumorfrei waren. Das Hysterektomiepräparat des mit Konisation unsicher in toto resezierten Zervixkarzinoms pT1a zeigte eine schwere Dysplasie (Tab.65).

Tabelle 65: Indikationen zur Reoperation bei Status nach Konisation

Anzahl Fälle	a) Histologie des Konisates	Indikation zur Reoperation	Reoperation	Histologie des Operationspräparates
1	CIN3 R1	R1 ektozervikal	Rekonisation	keine CIN
1	CIN3 R1	R1 endozervikal	Rekonisation	keine CIN
1	CIN1 R0	Deszensus	Hysterektomie	CIN1
1	CIN2 R0	Uterus myomatosus	Hysterektomie	CIN2
2	CIN3 R0	Elektiv	Hysterektomie	keine CIN
1	CIN3 R1	R1 endozervikal	Hysterektomie	keine CIN
1	CIN3 R1	R1 endozervikal, Uterus myomatosus	Hysterektomie	keine CIN

3	CIN3 R1	R1 endozervikal	Hysterektomie	CIN2
2	CIN3 R1	R1 ektozervikal	Hysterektomie	CIN3
1	CIN3 R1	R1 endozervikal	Hysterektomie	CIN3
4	pT1a1 R0	pT1a1	Hysterektomie	keine CIN
1	pT1a1 Rx (unsicher)	pT1a1	Hysterektomie	CIN3
1	AdenoCa pT1b R0	AdenoCa	Hysterektomie	kein Restkarzinom
	b) iPap und Histologie des Konisates			
1	3x PapIIID, CIN2, HSIL	3xPapIIID, CIN1, LSIL HR HPV 16,73,39	Rekonisation	CIN2, R0
1	PapIVa, keine CIN	PapIV, CIN2/3, HSIL HR HPV 56,53	Hysterektomie	keine CIN
1	PapIV, CIN2 R0	3xPapIIID, CIN1, LSIL	Hysterektomie	CIN1 R0

a) Histologie des Konisates (Primäre Reoperationen)

b) Resultat des iPap und Histologie des Konisates (Sekundäre Reoperationen)

Fall 9

63-jährige postmenopausale 0-Para, II-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nach Konisation)

t-7 PapIV, CIN2/3, HSIL. Kein Zellmaterial aus dem Zervikalkanal.
HPV-Dyskeratozyten.

t-4 ASC-H. HPV-Dyskeratozyten.

t-1 iPapIV, CIN2/3, HSIL. HR HPV positiv, LR HPV negativ.

t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN2/3, HSIL.
HR HPV 16, 58 positiv, LR HPV negativ.

Konisation. Histologie: CIN3, ektozervikal R1-reseziert.

t+2 Abdominale totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie.
Histologie: CIN3, ektozervikal R1-reseziert.

t+6 V-PapIII, VAIN2, HSIL, HPV-Dyskeratozyten.

t+8 V-PapIII, VAIN2, HSIL.

t+10 V-PapIII/IV, VAIN2/3, HSIL. HR HPV 16, 58 positiv, LR HPV negativ.

Kolposkopisch gesteuerte Biopsie. Histologie: CIN2 in der Kolpotomie.

p16 Immunreaktion positiv. Laserevaporation.

t+12 V-PapII. HR HPV nicht nachweisbar.

t+18 V-PapII. HR HPV nicht nachweisbar.

t+27 V-PapII. HR HPV negativ, CP 6108 nachweisbar.

Epikrise Nach der mit Konisation/Hysterektomie ektozervikal R1-resezierten CIN3 persistierten die Infektion mit HR HPV 16, 58 und die Epitheldysplasie, die in der Kolpotomie mit Laserevaporation saniert werden konnte.

Dieser Verlauf spricht für den Nutzen einer konsequenten Nachkontrolle von R1-resezierten Epitheldysplasien.

Fall 10

65-jährige postmenopausale II-Para, IV-Gravida

(t: Zeitpunkt der Konisation, t-/+: Monate vor/nach Konisation)

t-22 PapII

t-1 iPapIVb, CIS, Stromainvasion nicht ausgeschlossen.

t Kein kolposkopischer Portiobefund. rPapIVa, CIN3, HSIL.

- HR HPV 45 nachweisbar, LR HPV negativ.
 Konisation. Histologie: CIN3 endozervikal, R0-Resektion.
- t+2 Abdominale totale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie.
 Histologie: keine Dysplasie.
- t+13 LSIL, V-PapIIIID, VAIN1
- t+19 LSIL, V-PapIIIID, VAIN1
- t+22 LSIL, V-PapIIIID, VAIN1. HR HPV 45 positiv, LR HPV nicht nachweisbar.
 Laserevaporation der Kolpotomie.
- t+25 V-PapII
- Epikrise Weniger als 2 Jahre nach unauffälliger Zervixzytologie wurde ein pathologischer Zytologiebefund erhoben, der histologisch CIN3 endozervikal entsprach. Es erfolgte die R0-Resektion mittels Konisation. Die Persistenz der HR HPV 45-Infektion führte auch nach Hysterektomie zu Zellveränderungen des Vaginalepithels, die mit Laserevaporation kontrolliert wurden. Daraus lässt sich schliessen, dass regelmässige zytologische Kontrollen auch dann erforderlich sind, wenn im Hysterektomiepräparat keine Dysplasie nachweisbar ist.

VII DISKUSSION

1. Altersstruktur von 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen

Das durchschnittliche Alter der 162 konisierten und nachkontrollierten Patientinnen betrug 36.5 (20-83) Jahre. 44 (27.2%) der Patientinnen waren <30 Jahre und 118 (72.8%) ≥ 30 Jahre alt. 144 (88.9%) der Patientinnen war prämenopausal und 18 (11.1%) postmenopausal. 111 (68.5%) der Patientinnen waren im reproduktiven Alter von 20-39 Jahren, 12 (7.4%) waren ≤ 25 Jahre und 5 (3.1%) ≥ 65 Jahre alt. Wird zum Durchschnittsalter von 36.5 Jahren das Zeitintervall von ca. 12-15 Jahren für die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms aus einer HSIL-Epithelveränderung addiert, ergibt sich für das invasive Zervixkarzinom ein Manifestationsalter von 48.5-51.5 Jahren, was mit dem Durchschnittsalter von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom, dessen Peak zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr liegt, übereinstimmt (427). Das Durchschnittsalter von 36.5 Jahren der mittels Konisation abklärungsbedürftigen Patientinnen unterstützt auch die Empfehlung, beim primären Screening von Frauen im Alter >30 Jahren die hohe Sensitivität des HPV-Tests auszunutzen (134). Die Tatsache, dass 12 (7.4%) der konisierten Patientinnen ≤ 25 -jährig und 5 (3.1%) ≥ 65 -jährig waren, spricht dafür, mit dem Screening bei Frauen im 21. Altersjahr zu beginnen und auf die zytologischen Kontrollen ≥ 65 -jähriger Frauen nur unter der Voraussetzung zu verzichten, dass in den vergangenen 10 Jahren mindestens 3 Zytologien unauffällig waren (70, 98). Diese Daten widersprechen somit der Empfehlung, mit dem Zervixscreening – mit Rücksicht auf die geburtshilflichen Risiken einer allfälligen Konisation – erst bei Frauen nach dem 25. Lebensjahr zu beginnen (295).

2. Präoperative Untersuchungen

2.1. Zytologie

2.1.1 Validierung zytologischer Befunde

Die eigene Untersuchung zeigte, dass – unabhängig vom gewählten zytologischen Klassifikationssystem und unter der Bedingung eines Cutoffs PapIIIID+, CIN2+ oder HSIL – der zytologische Befund 93.0-98.4% der histologischen Diagnosen von Konisaten korrekt voraussagt. Dabei erweist sich die TBS2001-Nomenklatur als der MünchenII- oder der CIN-Nomenklatur überlegen. Nur 1.6% der HSIL-Zytologien überschätzen die histologische Diagnose der Konisate. Einschränkend ist allerdings anzufügen, dass die rZytologien von selektionierten Patientinnen stammen, womit auch ein Vergleich mit Daten aus Screeningprogrammen unzulässig ist.

Wird nun davon ausgegangen, dass – wie in der Praxis bei fehlendem kolposkopischen Portiobefund oder bei Verzicht auf Kolposkopie und Biopsie, was einige Autoren (102, 168, 508) zulassen – die Indikation zur Konisation allein aufgrund des zytologischen Befundes gestellt wird, so ist es von Interesse, am eigenen Patientengut in Erfahrung zu bringen, wie hoch die Sensitivität der Zytologien rezidivierend PapIII, rezidivierend PapIIIID und PapIV in der Detektion von histologisch CIN2+ ist. Es zeigt sich, dass die Zytologien rezidivierend PapIII 73%, rezidivierend PapIIIID 84% und PapIV 98% der CIN2+Histologien der Konisate korrekt voraussagen.

In der Literatur divergieren die Angaben zu Sensitivität und Spezifität sowie zu PPV und NPV der Zervixzytologie. Gründe dafür sind nicht nur methodeimmanente, durch die Probeentnahme bedingte Einschränkungen oder subjektive Befundinterpretationen, sondern auch fehlende Angaben zur angewandten Methode (konventionelle Zytologie oder LBC), bei LBC Angaben zur Technik (direct-to-vial-oder split-sample) und zum Cutoff des zytologischen Befundes. Dieser Cutoff wurde in einer Metaanalyse bei LSIL+ festgelegt, worauf sich eine Sensitivität in der Erfassung von CIN2+ von 77% ergab (364). Andere Studien fanden für die Sensitivität der konventionellen Zytologie Werte von 5-87% (117, 132, 149, 165, 364, 409, 422, 465, 467, 498), für die Spezifität 69-100% (149, 165, 364, 498), für den PPV 73.4-94.5% (149, 498) und für den NPV 91.3-99.8% (149, 498). Dabei wurde bei der konventionellen Zytologie mit zunehmendem Grad der CIN ein Anstieg der Sensitivität festgestellt, nämlich von 52.6% für CIN1, 82.6% für CIN2 auf 100% für CIN3+ (149) bzw. von 78.1% für CIN1/2 auf 81.4% für CIN3 und mikroinvasives Karzinom (498). Einen Anstieg mit zunehmendem Schweregrad der CIN zeigte auch der PPV (73.4% für CIN1/2, 90.6% für CIN3 und 94.5% für Carcinoma in situ und mikroinvasives Karzinom) (498). Die Rate falsch-negativer Resultate der konventionellen Zytologie wurde mit 1.5% (391), 8.7% (149) und in der Erkennung eines bioptisch gesicherten Karzinoms sogar mit 23% (3/13) (315) angegeben. Diesen Resultaten kommt grosse Bedeutung zu, wobei beachtet werden muss, dass die Transitzeit von einer Epithelveränderung bis einer höhergradigen CIN oder ICC Jahre beträgt, was die Chance einräumt, bei regelmässiger Teilnahme der Frauen an Screeningprogrammen den richtungsweisenden Befund zu erfassen.

Mehrere Autoren (268, 314, 315, 572), die sich in Screeningprogrammen auf die Zytologie konzentrierten, betonten, dass das Ziel des Screenings – nämlich die Früherkennung und Behandlung von HSIL – nur erreicht werden kann, wenn auch unklare und geringgradige zytologische Anomalien wie ASC-US, AGUS und LSIL als richtungsweisend betrachtet und mittels Kolposkopie weiter abgeklärt werden. So zeigte in der Studie von Lonkey et al (315) nur bei 17% (132/771) der bioptisch nachgewiesenen CIN2+ und nur bei 38% (5/13) der ICC die Zytologie HSIL oder andere Hinweise auf ein Karzinom, während 77% der CIN2+ und der ICC auf der Basis nur geringgradiger zytologischer Anomalien diagnostiziert wurden. Dieselbe Erfahrung machten Kinney et al (268), indem sie feststellten, dass histologisch nachgewiesener CIN2+ in 70.9% der Fälle eine HSIL-Zytologie zugrunde lag, aber auch in 7.3% eine ASC-US-, in 13.1% eine AGUS- und in 15.2% eine LSIL-Zytologie. Damit übereinstimmend wiesen mehrere Autoren (15, 38, 123, 304, 322, 354, 567) nach, dass bei kolposkopischer Abklärung 20-60% der ASC-US-Zytologien mit CIN assoziiert sind, wobei aber in den meisten Fällen (>70%) CIN1 vorliegt.

Die Bedeutung der individuellen Interpretation zytologischer Präparate wird eindrücklich in der ALT-Studie aufgezeigt (512). In dieser Studie wurden extern befundete Zytologien den Pathologen der Quality Control Group (QC) an der John Hopkins University zur Überprüfung vorgelegt. Nur bei 43% der extern als ASC-US befundeten LBC-Präparate bestätigten die QC-Pathologen diese Interpretation, während sie 38.6% der Präparate auf NILM zurückstufte. Auch bei der zytologischen Interpretation HSIL fand sich nur bei 47.1% der Präparate Übereinstimmung, während 27% der initial mit HSIL befundeten Präparate durch die QC-Pathologen auf LSIL und 22.6% auf ASC-US zurückgestuft wurden. In der ALTS war auch die Reproduzierbarkeit der Interpretation der Histologien von Portiobiopsien nicht besser als jene der Zervixzytologien. Dies begründete die Schlussfolgerung, dass an die

Sicherheit und Reproduzierbarkeit von zytologischen Befunden und histologischen Diagnosen von Portiobiopsien keine unrealistisch hohe Anforderungen gestellt werden dürfen.

In der Praxis wird die Sensitivität der Zytologie an den histologischen Diagnosen der kolposkopisch gesteuerten Biopsien oder der Konisate gemessen. Aus der eigenen Untersuchung ging diesbezüglich hervor, dass 6.2% (10/162) der iPap und 5.6% (9/162) der rPap die histologischen Diagnosen unterbewerteten, 1.8% (2/162) der iPap und kein rPap die histologischen Diagnosen überbewerteten.

Wird eine Diskrepanz zwischen zytologischem Befund eines Abstrichpräparates und histologischer Diagnose einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie oder eines Konisates beobachtet, lassen sich aus einer grossen Anzahl von Publikationen (36, 37, 87, 124, 146, 149, 152, 186, 205, 207, 224, 232, 315, 364, 400, 417, 447, 454, 492, 512) zusammenfassend die folgenden praxisrelevanten Lehren ziehen:

- Vom zytologischen Resultat darf nur dann ein höchstmöglicher Grad an Sicherheit erwartet werden, wenn die gesamte Transformationszone einsehbar ist und der Abstrich die gesamte Transformationszone erfasst hat.
- Obwohl die Zytologie Kriterien zur Zuordnung eines Abstrichresultates zu einer bestimmten Zytologie-Klassierung definiert, bleibt ein Spielraum für die Interpretation des Befundes offen.
- Ein zytologischer Abstrich kann Merkmale zeigen, die von der Norm abweichen und die erforderlichen Kriterien zur Einordnung des Abstrichs in eine bestimmte Kategorie nicht erfüllen.
- Nicht eindeutig klassifizierbare Befunde (ASC-US) machen ca. 5% der zytologischen Befunde aus. Bei 15-20% der Frauen mit zytologisch ASC-US liegt histologisch CIN2/3 und bei 80-85% normales Portioepithel zugrunde. In der Praxis sind deshalb drei Wege des weiteren Vorgehens erlaubt, nämlich:
 - Nicht direkt ad Kolposkopie, sondern zytologische Kontrolle in 4-6 Monaten.
 - Reflextestung auf HR HPV.
 - ASC-US mit positivem HR HPV-Nachweis: Überweisung ad Kolposkopie.
 - ASC-US mit negativem HR HPV-Nachweis: Kontrolle in 12 Monaten.
 - Direkt ad Kolposkopie.
- Kleine atypische metaplastische Zellen haben ein ähnliches Erscheinungsbild wie CIN3-Zellen.
- Kriterien, welche die Zuordnung eines zytologischen Befundes zu einer bestimmten zytologischen Klassierung definieren, überschneiden sich.
- Intraepitheliale Läsionen (CIN1-3) können an der Portio nebeneinander vorkommen, sodass es möglich ist, dass die Zytologie-Entnahme überwiegend Zellen fördert, die auf eine leichte Dysplasie hinweisen.
- Atrophie, Entzündungen, HPV-bedingte oder hormonale Zellveränderungen in der Perimenopause oder postpartal erschweren die zytologische Beurteilung.

In der Regel wird der Stellenwert der Histologie der Biopsie über denjenigen des Resultates des zytologischen Abstriches gestellt, was nicht zwangsläufig zutrifft, weil auch die Kolposkopie methodeimmanente Einschränkungen hat, nämlich:

- Die Zytologie erfasst die gesamte Transformationszone, die kolposkopisch gesteuerte Biopsie nur ein umschriebenes Areal.

- Die plattenepitheliale Läsion kann auf endozervikal übergreifen und sich damit der Kolposkopie entziehen.
- Dysplasien unterschiedlichen Schweregrades können nebeneinander vorkommen, sodass nicht sichergestellt ist, dass die Biopsie die Stelle mit dem schwersten Dysplasiegrad erfasst.
- Auch die histologische Beurteilung einer Biopsie lässt einen individuellen Spielraum offen.

Aus diesen Fakten ergibt sich, dass Zytologie und Kolposkopie nicht konkurrierende, sondern komplementäre Untersuchungen sind und idealerweise gleichzeitig durchzuführen sind, was allerdings z.B. in den USA nicht Routine ist.

2.1.2 Stellenwert der wiederholten Zytologie vor Konisation (rPap)

In der eigenen Untersuchung betrug das mittlere Zeitintervall zwischen iPap und rPap 2.2 Monate. In der Literatur finden sich dazu keine Vergleichswerte, weil Patientinnen mit abnormer Zytologie in der Regel der Kolposkopie zugeführt werden und dabei die zweite Zytologie (colposcopic smear, CS) entnommen wird. Zum Vergleich wird deshalb dieser Wert beigezogen. Gesucht wurde der potentielle Nutzen der wiederholten Zytologie zum Zeitpunkt der Kolposkopie (CS) bzw. zum Zeitpunkt der Konisation (rPap), im Besonderen die Antwort auf die Frage, ob die wiederholte Zytologie Einfluss ausübt auf das praktische Vorgehen bei der einzelnen Patientin, wenn sie eine Läsion anzeigt, die weiter fortgeschritten ist als der iPap oder die Histologie der Biopsie oder des Konisates es anzeigen. Wegen möglicher Regression oder Progression plattenepithelialer Läsionen kommt dem Zeitintervall zwischen iPap und rPap Bedeutung zu. Dieses betrug in der Untersuchung von Young et al (577) durchschnittlich 3.6 (0.25-22) Monate. Diese Untersuchung zeigte, dass die Resultate von iPap und rPap bei 40.6% (67/165) der Patientinnen voneinander abwichen und bei 68.7% (46/67) der diskrepanten Zytologien der rPap tiefer eingestuft war als der iPap.

In der eigenen Untersuchung war die Übereinstimmung der Resultate von iPap und rPap abhängig vom zytologischen Klassifikationssystem und betrug bei der MünchenII-Nomenklatur für PapIIID+ 45.8% (70/153), bei der CIN-Nomenklatur für CIN2+ 53.9% (62/115) und bei der TBS2001-Nomenklatur für HSIL 90.4% (103/114). Unterschätzt wurde der Schweregrad der zervikalen Läsion vom iPap (6.2%) und vom rPap (5.9%) mit praktisch gleicher Häufigkeit, was auch Young et al (577) in ihrer Untersuchung feststellten.

Keiner oder einer nur leichten Dysplasie in den Konisaten lagen in der eigenen Untersuchung die folgenden Zytologiebefunde zugrunde: 7.0% der iPapIIID+, 8.4% der rPapIIID+, 5.6% die iCIN2+, 1.6% der rCIN2+, 4.1% der iHSIL und 1.6% der rHSIL. Bei Young et al (577) liess sich bei 2.7% (11/414) der rHSIL-Zytologien bioptisch keine CIN2+ nachweisen.

Zum praktischen Vorgehen im Sinne einer konsequenten Nachkontrolle trug der rPap bei den einzelnen Patientinnen wenig bei, nur bei 1.0-1.6% der Patientinnen hatte er einen praktischen Nutzen (231, 302, 506, 577). Zum Vergleich wurden in der eigenen Untersuchung die 22 Fälle mit abweichenden Befunden von iPap und rPap herangezogen. Dabei zeigte sich, dass nur bei 1 (4.5%) Patientin, bei welcher der iPap LSIL ergab und sich in der Biopsie keine CIN nachweisen liess, der rPap mit dem Befund HSIL der einzige Hinweis auf die histologische Diagnose CIN3 am Konisat war.

Insgesamt wird in der Literatur die Entnahme einer zweiten Zytologie zum Zeitpunkt der Kolposkopie (CS, rPap) abgelehnt mit dem Hinweis auf das Risiko, welches die Wiederholung der Zytologie zur

Kontrolle einer vorangegangenen, nicht normalen Zytologie (iPap) in sich birgt, weil einerseits ein normales Resultat des rPap falsche Sicherheit vermitteln kann, andererseits ein abnormes Resultat des rPap keine neuen Informationen liefert (302, 506, 577). Auch beim zytologischen Befund LSIL bringt der CS vor Kolposkopie nur selten (1.5%) einen klinischen Nutzen. In Analogie muss diese Erfahrung betreffend CS vor Kolposkopie oder Biopsie auch für den rPap vor Konisation Gültigkeit haben.

2.2. HPV-Diagnostik

2.2.1 HPV-Prävalenz in einzelnen Altersgruppen

In der eigenen Untersuchung verfügten 80.0% (118/146) der 20-49-jährigen und 87.5% (14/16) der >50-jährigen Patientinnen über das Resultat eines HPV-Tests am zytologischen Präparat. Diese hohe Rate an HPV-Tests erklärt sich mit dem Studiendesign, indem nur Patientinnen eingeschlossen wurden, die aufgrund von Vorbefunden (Zervixzytologie, Histologie einer Portiobiopsie, HPV-Test) zur weiteren Abklärung durch Konisation qualifizierten. Wegen dieses selektionierten Patientengutes ist ein direkter Vergleich der Daten mit jenen aus Screeningprogrammen nicht zulässig.

In der Literatur ist eine von der Altersgruppe abhängige HPV-Infektionsrate (108, 217, 456, 476) nachgewiesen. Diese HPV-Infektionsrate zeigt in einer epidemiologischen Studie aus Mexiko einen zweigipfligen Verlauf, indem bei Frauen im Alter von <25 Jahren eine Prävalenz von 16.7% ermittelt wurde. Danach sank die Prävalenz rasch ab auf 3.7% bei den 35-45-jährigen Frauen, um anschliessend erneut anzusteigen auf 12.3% bei den >45-54-jährigen Frauen und einen Höchstwert von 23% bei den ≥65-jährigen Frauen (301). Dieser zweigipflige Verlauf der Prävalenz von HPV-Infektionen wird mit den wichtigsten Risikofaktoren (261, 273) in Verbindung gebracht, und er korrespondiert gut mit der Inzidenz des Zervixkarzinoms, die bis zum 45. Altersjahr ansteigt und dann auf dem erreichten Niveau stagniert (488).

Die Auswertung der eigenen Daten zur HR HPV-Positivität in einzelnen Altersgruppen beschränkt sich auf Patientinnen im Alter von 20-49 Jahren, weil die Anzahl von Patientinnen, die über die entsprechenden Tests verfügten, in den höheren Altersgruppen zu klein war. In diesem selektionierten Patientengut wurden 60.0-67.2% der 20-49-jährigen Patientinnen positiv auf HR HPV getestet, am häufigsten die 30-39-jährigen. Eine in Frankreich durchgeführte Screeninguntersuchung ermittelte die höchste Prävalenz von HPV-Infektionen (23.6%) bei Frauen im Alter von 20-30 Jahren (108), in Übereinstimmung mit Daten aus Costa Rica (211). Andere Autoren (287, 410) testeten im Screening 5-15% der ≥30-jährigen Frauen positiv auf HR HPV. In einer weiteren prospektiven Studie, die sich über 7 Jahre erstreckte und Frauen im Alter von 45-64 Jahren einschloss, wurde eine kumulative HPV-Prävalenz von 34% ermittelt, wobei in 24% HR HPV-Typen beteiligt waren. Auch diese hohe HPV-Prävalenz bei prä- und postmenopausalen Frauen korrespondiert mit der Inzidenz des Zervixkarzinoms, die bis zum 45. Altersjahr ansteigt und anschliessend auf dem erreichten Niveau persistiert (488).

2.2.2 Nachweis einzelner HPV-Genotypen am zytologischen Präparat

Von den LR HPV-Typen war in der eigenen Untersuchung im iPap und rPap LR HPV 54 (28.6%) am häufigsten nachweisbar, gefolgt von LR HPV 42 (14.3%) im iPap und LR HPV 42, 62 und 70 mit je 9.5% im rPap. Von den HR HPV-Typen wurde HR HPV 16 im iPap (39.4%) und rPap (31.5%) am

häufigsten gefunden, gefolgt von HR HPV 31 im iPap (12.1% bzw. 13.6%). Weniger häufig war der Nachweis von HR HPV 33 (6.1% bzw. 6.2%), von HR HPV 51 (6.1% bzw. 9.3%) und von HR HPV 58 mit 6.2% im rPap. HR HPV 18 wurde selten (3.0% bzw. 3.1%) gefunden.

Das onkogene Potential einzelner HPV-Typen ist ein entscheidender Co-Faktor für die Entwicklung und Progression von SIL. Nachgewiesen ist, dass bei HR HPV-positiven Frauen zervikale Präkanzerosen länger persistieren und rascher progredient sind als bei mit nicht-onkogenen LR HPV infizierten oder nicht HPV-infizierten Frauen (463). So erhöht die persistierende Infektion mit HR HPV das Risiko für die Entwicklung von SIL und die Progression von LSIL zu HSIL um den Faktor 8-11 (108). Das Risiko für eine persistierende HPV-Infektion und damit für eine Progression zur Präkanzerose ist in erster Linie vom beteiligten HPV-Typ abhängig (452). Mit annähernd 40% am höchsten ist dieses Risiko für HR HPV 16 nach persistierender Infektion während 3-5 Jahren (94, 266, 452).

2.2.3 Nachweis multipler HPV-Genotypen am zytologischen Präparat

In der eigenen Untersuchung verfügten 27.7% (45/162) der Patientinnen über eine HPV-Genotypisierung im iPap und 68.5% (111/162) im rPap. Auffällig ist, dass sich überwiegend 1 HR HPV-Typ (bei 68.2% im iPap und 59.5% im rPap) oder 2 HR HPV-Typen (bei 25.0% im iPap und 26.1% im rPap) nachweisen liessen. Dies gilt auch für die Anzahl nachgewiesener LR HPV-Typen (1 Typ bei 18.2% im iPap und 23.4% im rPap; 2 Typen bei 9.9% im iPap und 6.3% im rPap). Der Nachweis von 3 oder ≥ 4 HR HPV-Typen am gleichen zytologischen Präparat dagegen war selten und bei den LR HPV-Typen nicht möglich. Der gleichzeitige Nachweis von HR HPV- und LR HPV-Typen gelang bei 24.4% im iPap und 26.1% im rPap.

In der Literatur sind die Meinungen über den Zusammenhang von Infektionen mit mehreren HPV-Typen und zervikaler Dysplasie nicht einheitlich. Gewisse Autoren (55, 103, 177, 210, 442, 534, 536) sahen eine Korrelation zwischen Infektion mit multipen HPV-Typen und Entwicklung und Progression zervikaler Neoplasien, andere (131, 189, 211, 276, 307, 308, 357, 534, 541) zeigten, dass das Risiko für zervikale Präkanzerosen oder invasive Zervixkarzinome für Frauen, die mit multiplen HR HPV-Typen infiziert sind, nicht grösser ist als bei Infektion mit nur einem HR HPV-Typ. Auch zwischen dem Schweregrad der zervikalen Läsion und der Prävalenz mehrerer HR HPV-Typen findet sich keine Korrelation (189, 190, 541), was andere Autoren (407, 534) allerdings nicht bestätigen. Für die Co-In-fektion mit LR HPV-Typen ist ein erhöhtes Risiko für LSIL, nicht aber für HSIL nachgewiesen (534).

2.2.4 Beziehung zwischen HPV-Risikogruppe und zytologischem Befund

In der eigenen Untersuchung an einem selektionierten Patientengut wurden im iPap 96.2% (51/53) und im rPap 73.0% (89/122) der HSIL-Zytologien positiv auf HR HPV getestet. Im Vergleich dazu erreichten Clavel et al (108) in einer Screeningstudie bei Verwendung des ThinPrep®Pap-Tests eine HR HPV-Nachweisrate von 10.4% beim zytologischen Befund NILM, 53.7% bei ASC-US, 84% bei LSIL und 96.3% bei HSIL.

Von den LSIL-Präparaten wurden im iPap 77.3% (17/22) und im rPap 81.8% (18/22) positiv auf HR LR HPV getestet. Dies entspricht den Daten von Clifford et al (113), die in einer weltweiten Metaanalyse feststellten, dass die Detektionsrate von HPV bei LSIL in Nordamerika 80%, in den anderen Re-

gionen aber weniger als 70% beträgt, was die Autoren (113) auf die unterschiedliche Interpretation von LSIL zurückführten.

Die Rate falsch-negativer HR HPV-Tests bei HSIL-Zytologien betrug im iPap 3.7% (2/53) und im rPap 27.0% (33/122). In der Literatur variieren die Angaben zur Rate falsch-negativer HR HPV-Tests bei histologisch bestätigter CIN2/3 stark von 0.24-18.2% (141, 202, 248, 495) oder bei Einbezug von CIN1 sogar bis 36.6% (313). Als Ursache für einen negativen HR HPV-Test bei zytologischem Nachweis von HSIL wird ein Mangel an Zellen, d.h. eine zu geringe Quantität an HR HPV-DNA, genannt, sodass der Cutoff-Wert von 1.0 pg/ml im HR HC2-Test nicht erreicht wird (225, 248, 375). Dies könnte für die eigene Untersuchung die hohe Rate von 27.0% falsch-negativer HR HPV-Tests im rPap erklären, weil die Zytologien vor Konisation (rPap) besonders sorgfältig entnommen wurden, um die histologische Auswertung des Konisates nicht zu beeinträchtigen. Es wird in der Literatur auch darauf hingewiesen, dass HSIL-Zellen einen tiefen Virusload aufweisen (485). In der Praxis gewinnen falsch-negative HR HPV-Tests an Bedeutung für Screeningprogramme, die – unter Verzicht auf die Zytologie – nur noch auf den HPV-Test abstützen (511).

2.2.5 Beziehung zwischen HPV-Genotyp und zytologischem Befund

Bei der Zuordnung von LR HPV-Typen zu den zytologischen Befunden (TBS2001-Nomenklatur) liess sich in der eigenen Untersuchung kein Trend erkennen. Die Zuordnung der HR HPV-Typen dagegen zeigte, dass die HR HPV-Typen 16, 31, 33, 51, 52, 58 bei HSIL-Zytologien bevorzugt nachweisbar waren.

Für Europa wird geschätzt, dass ca. 75% der jährlich beobachteten Zervixkarzinome und ca. 70% der hochgradigen Dysplasien (CIN2/3) durch HR HPV 16 und 18 verursacht werden (114, 174, 240, 501). An den leichten Dysplasien (CIN1) sind überwiegend die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 ursächlich beteiligt (113, 240). Castle et al (92) zeigten eine enge Assoziation zwischen dem kanzerogenen Risiko einzelner HPV-Typen (HR HPV 16 > HR HPV 18 > andere HR HPV-Typen > LR HPV-Typen) und dem Schweregrad der zytologischen Befunde (normaler Befund < ASC-US < LSIL < HSIL+) sowie auch dem Schweregrad der histologischen Befunde (CIN1 < CIN2 < CIN3 < ICC). Je höher das kanzerogene Risiko der HPV-Typen war, desto gravierender waren die zytologischen Befunde und die histologischen Diagnosen. Clavel et al (108) bestätigten, dass eine signifikante Beziehung zwischen der Prävalenz der HR HPV-Infektion und dem Schweregrad des zytologischen Resultates besteht und die Detektionsrate von HR HPV bei unauffälligem zytologischen Befund 10.4%, bei ASC-US 53.7%, bei LSIL 84.0% und bei HSIL 96.3% beträgt. Aus einer weltweiten Metaanalyse ging hervor, dass unter 5910 HPV-positiven HSIL-Zytologien HR HPV 16 mit 26.3% der am häufigsten assoziierte Genotyp war, gefolgt von HR HPV 31 (11.5%), HR HPV 51 (10.6%), HR HPV 53 (10.0%) (113).

Der Grund für den in der eigenen Untersuchung seltenen Nachweis von HR HPV 18 mag darin liegen, dass sich unter den 162 Konisaten nur 7 mikroinvasive Zervixkarzinome und 1 Adenokarzinom fanden. In der Literatur werden bei Angaben zur HPV-Prävalenz mikroinvasive Karzinome (MIC) nicht abgegrenzt gegenüber invasiven Zervixkarzinomen (ICC). Nachgewiesen ist aber für HR HPV 18, dass die Assoziation mit HR HPV 18 im Vergleich zu HR HPV 16 mit einem grösseren Risiko der Progression, einer kürzeren Transitzeit von Dysplasie zu Karzinom, fortgeschrittenen Tumorstadien und geringerem Differenzierungsgrad belastet ist (19, 58, 102, 293). In den prognostisch ungünstige-

ren Adenokarzinomen wurde HR HPV 18 ausserdem häufiger (90, 293) oder mit gleicher Häufigkeit (19) wie HR HPV 16 gefunden.

2.2.6 Beziehung zwischen HR HPV 16/18 und zytologischem Befund

In der eigenen Untersuchung fiel auf, dass im iPap 65.6% (21/32) der HSIL-Präparate HR HPV 16 oder 18, aber keines gleichzeitig HR HPV 16 und 18 nachweisen liess, und dass in 34.4% (11/32) der HSIL-Präparate andere HR HPV-Typen (nicht 16, 18) nachweisbar waren. Die gleiche Verteilung zeigte sich auch im rPap. Hier wurden 49.5% (45/91) der HSIL-Präparate positiv auf HR HPV 16 oder 18 getestet, aber nur 2.2% (2/91) positiv auf HR HPV 16 und 18 und 48.4% (44/91) positiv auf andere HR HPV-Typen. Der Nachweis von HR HPV 16 und 18 am gleichen HSIL-Präparat war damit selten. Diese Beobachtung traf auch für die LSIL-Zytologien zu. Entsprechende Angaben, die zum Vergleich herangezogen werden könnten, fehlen in der Literatur.

Bekannt ist, dass HR HPV 16 in Plattenepithelkarzinomen häufiger vorkommt als HR HPV 18, dass aber in den prognostisch ungünstigeren Adenokarzinomen beide HR HPV-Typen gleich häufig (19) bzw. HR HPV 18 häufiger (90, 293) gefunden wird. HR HPV 18 wird ein grösseres onkogenes Potential attestiert als HR HPV 16 (58). Dies äussert sich darin, dass die Infektion mit HR HPV 18 im Vergleich zu HR HPV 16 mit einem grösseren Risiko der Progression von CIN, einer kürzeren Transitzeit von Dysplasie zu Karzinom, mit fortgeschritteneren Tumorstadien, mit geringerem Differenzierungsgrad und damit schlechterer Prognose belastet ist (19, 58, 102, 293). In der Untersuchung von Chatterjee et al (102) an 85 Patientinnen mit HPV-positivem, fortgeschrittenem Zervixkarzinom (FIGO1b+) fiel zudem auf, dass sich der isolierte Nachweis von HR HPV 18 auf fortgeschrittene Tumorstadien beschränkte und beim Stadium FIGO Ib fehlte.

2.2.7 Der diagnostische Stellenwert des HPV-Tests

Der Frage, ob der alleinige positive HPV-Test ohne zytologisches Resultat als Indikation zur biopsisch-histologischen Abklärung ausreiche, gingen Steele und Johnson (509) nach. Diese Autoren (509) stellten fest, dass der PPV für SIL des alleinigen HPV-Tests 56% betrug und unter Einbezug des zytologischen Resultates auf 74% anstieg. Dies bedeutet, dass die Kombination von Zytologie und HPV-Test eine höhere Detektionsrate für SIL hat als der alleinige HPV-Test und deshalb der alleinige HPV-Test zum Screening in der Praxis nicht ausreichend ist. Im Gegensatz dazu sprachen sich Clavel et al (108) für ein Screening initial nur mit HPV-Test aus mit der Begründung, zuerst die hohe Sensitivität des HPV-Tests auszunutzen, und anschliessend nur HPV-positive Frauen zytologisch zu überprüfen, weil die Spezifität der Zytologie, wenn auch nur gering, so doch über jener des HPV-Tests liegt (108, 132, 134, 318, 409, 422, 453). Die Sensitivität eines einzelnen HPV-Tests in der Detektion von CIN2+ liegt 10-54% höher als die Sensitivität eines einzelnen zytologischen Abstriches bei einer nur um 1-7% tieferen Spezifität. Als günstig gewertet wird auch die Tatsache, dass der HPV-Test mit einer hohen Sensitivität Präkanzerosen zu einem Zeitpunkt aufzudecken vermag, wo weniger sensitive Methoden (Zytologie, Kolposkopie) dazu noch nicht in der Lage sind (271). Gegen ein Screening allein mit HPV-Test spricht die Tatsache, dass gewisse Epithelläsionen als abnorm deklariert werden, die sich in der Folge jedoch spontan zurückbilden würden (450), und zudem Frauen mit der Befundkonstellation HR HPV-negativ und HSIL-Zytologie der weiteren Abklärung entgehen würden. Von praktischer Bedeutung ist auch die Befundkonstellation HR HPV-positiv und unauffällige Zytologie. Diese Kon-

stellation fanden Clavel et al (108) bei 10.5% (773/7339) der von ihnen gescreenten Frauen. Andere Autoren (107, 580) teilten eine geringere Prävalenz dieser Konstellation mit, und ausserdem war die Prävalenz abhängig von der Altersgruppe und der ethnischen Abstammung der untersuchten Frauen. Die praktische Bedeutung der Befundkonstellation HR HPV-positiv und unauffällige Zytologie liegt im kumulativen 10-Jahres-Risiko, CIN3+ zu entwickeln, ein Risiko, welches mit 3-6% (58, 96, 266, 476) oder noch deutlich höher mit 13.6-23.0% (272) angegeben wird. Zielinski et al (584) gelang es in einer retrospektiven Fallkontrollstudie an Archivmaterial zu zeigen, dass der positive HR HPV-Test dem abnormen Zytologiebefund zeitlich um 2 Jahre vorausgeht, und dass ein positiver HR HPV-Test imstande ist, einen falsch-negativen zytologischen Befund zu erkennen.

In der eigenen Untersuchung waren im iPap 100% (15/15) und im rPap 59.1% (13/22) der LSIL-Zytologien HR HPV-assoziiert. Dies entspricht den Angaben aus der Literatur, wo eine Prävalenz positiver HR HPV-Tests bei LSIL-Zytologien von 82.9% (328, 495), von 58% (420) und von 55.5% (163) gefunden wurde. Von einer HPV-Genotypisierung versprochen sich Clifford et al (113) einen Hinweis auf das Risiko der Progression von LSIL zu SCC, nachdem sie in einer Metaanalyse festgestellt hatten, dass HR HPV 16 2 mal und HR HPV 18 1.5 mal häufiger in SCC vorkam als in HPV-positiven LSIL (Verhältnis 2 bzw. 1.5). Aus dieser Feststellung leiteten sie ab, dass die HR HPV-Typen 16 und 18 häufiger zur Progression von LSIL zu SCC führen als andere HR HPV-Typen, bei denen das Verhältnis der Prävalenz von HR HPV in SCC zur Prävalenz von HR HPV in LSIL bei 0.05-0.85 lag.

Gegen den HPV-Test beim zytologischen Befund LSIL spricht die hohe Prävalenz von HPV-Positivität, nachgewiesen mit dem HR HPV-Test, in der ALT-Studie von 82.9% (457, 495). 81.4% der LSIL-Zytologien waren mit HR HC2-Test und PCR positiv. Wegen dieser hohen HPV-Prävalenz beim zytologischen Befund LSIL unter Screeningbedingungen wurde dieser Ast in der ALT-Studie vorzeitig abgebrochen. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass der HR HPV-Test bei LSIL-Zytologien nicht sinnvoll ist, jedoch dazu geeignet ist, das praktische Vorgehen bei Frauen mit zytologisch ASC-US festzulegen. Die weitere Aufschlüsselung der Daten führte ausserdem zur Erkenntnis, dass der HR HPV-Test bei ≥ 29 -jährigen Frauen mit ASC-US hoch sensitiv ist in der Detektion von CIN3 und SCC bei einer Rate an Überweisungen zur Kolposkopie (31%), die deutlich unter derjenigen (65%) von jüngeren, < 29 -jährigen Frauen liegt. Direkt zur Kolposkopie überwiesen werden müssen demnach alle Frauen mit LSIL-Zytologie und die HR HPV-positiven Frauen mit ASC-US-Zytologie, nicht aber die HR HPV-negativen Frauen mit ASC-US-Zytologie.

Auf diesen Daten der ALT-Studie (457, 495) basiert, dass in den USA der HC2-Test zur Triage von ASC-US und zum primären Screening von Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren zugelassen ist (2, 445, 566, 570). Die Tatsache, dass der HPV-Test im Screening nur bei ≥ 30 -jährigen Frauen sinnvoll ist, findet seine Bestätigung in einer Multizenterstudie, in welcher die Sensitivität des HPV-Tests in der Detektion einer zugrunde liegenden CIN2/3 bei Frauen im Alter von < 30 Jahren 62% und bei ≥ 30 -jährigen Frauen 82% beträgt (422). Für die Reflextestung von ASC-US auf HR HPV sprechen sich auch Manos et al (322) aus mit dem Ziel, die Frauen mit CIN2+ zu identifizieren. Wird zusätzlich der hohe NPV des HPV-Tests, der in Screeningprogrammen gegen 100% erreicht (318), und dessen Gültigkeit für die Dauer von bis 5 Jahre (74) berücksichtigt, wird die Empfehlung verständlich, die Screening-Intervalle zu verlängern unter der Voraussetzung, dass zum Screening Zytologie und HPV-Test eingesetzt werden.

Abweichend von den Resultaten der ALT-Studie, in welcher 82.9% der LSIL-Präparate positiv auf HR HPV getestet wurden, wiesen Evans et al (163) und Qureshi et al (420) nur bei 55.5% bzw. 58% der LSIL-Präparate HR HPV nach. Eine vergleichbar hohe HR HPV-Prävalenz, wie sie in der ALT-Studie für LSIL-Zytologien nachgewiesen wurde, fanden diese Autoren (163, 420) bei ASC-H- (80.0%) und HSIL-Zytologien (87.5%). Bei ASC-H ist aber – im Gegensatz zu ASC-US – der HR HPV-Test nicht geeignet zur Einteilung der Frauen in Kategorien mit niedrigem bzw. hohem Risiko bezüglich Progression zu hochgradiger epithelialer Dysplasie (518).

2.3. *Kolposkopie und Biopsie*

In der eigenen Untersuchung verfügten 20.4% (33/162) der Patientinnen über die Histologie einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie. 72.7% (24/33) dieser Histologien entsprachen CIN2+, in 24.2% (8/33) der Biopsien war keine CIN und in einer Biopsie CIN1 nachweisbar.

Vor dem Hintergrund, dass die Kolposkopie integraler Bestandteil der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung (zytologisch-kolposkopische Untersuchung) ist, erfordert die tiefe Rate von 20.4% kolposkopierter Frauen eine Erklärung, zumal die Mehrzahl der Autoren, unter anderem Burghardt E. edit (83) in seinem 1993 erschienenen Lehrbuch „Surgical Gynecologic Oncology“ empfahl, die Indikation zur Konisation nicht allein aufgrund des Zytologiebefundes, sondern erst nach bioptischer Bestätigung einer CIN zu stellen. Hirsch et al (216) schränkten diese Empfehlung allerdings bereits 1995 ein und erachteten die Indikation zur Konisation als gegeben, wenn bei wiederholt zweifelhafter (PapIIID) oder zweimalig pathologischer (PapIV, PapV) Zytologie kein kolposkopischer Portiobefund vorliegt oder davon ausgegangen werden kann, dass die CIN endozervikal liegt, was für 15% der CIN zutrifft (79). Weiter geht Nauth (371), der in seinem 2002 erschienenen Lehrbuch zur Zytodiagnostik schrieb, Biopsien von der Portio nur in Ausnahmefällen zu entnehmen, was er mit der methodeimmanent geringen Sensitivität der kolposkopisch gesteuerten Biopsien bezüglich Detektion von Präkanzerosen begründete. Diese Sensitivität liegt bei rund 70% (529), was auch die eigene Untersuchung zeigte. Der Ansicht von Nauth (371) schlossen sich auch die Lehrbuchautoren Soost und Baur (496) an, welche vor allem auf die Gefahr falsch-negativer histologischer Resultate kolposkopisch gesteuerter Biopsien hinwiesen.

Widersprüchlich wird in der Literatur die Frage beantwortet, ob sich mit kolposkopisch gesteuerten Biopsien die Rate an histologisch negativen Konisaten reduzieren lässt. Diesbezüglich gaben Hopman et al (223) an, dass sich die Rate an Konisationen unter der Voraussetzung einer adäquaten Kolposkopie um 80% reduzieren lässt. Die gleichen Autoren (224) schränkten ihre Aussage aber aufgrund der Daten einer eigenen Studie ein, in der sie 23 erfahrenen Kolposkopikern 11 Kolpophotographien unterbreiteten mit dem Auftrag, die für die Biopsie geeignetste Stelle anzugeben. Dieser Test wurde 2-3 Monate später wiederholt. Die Beurteilungen der Kolposkopiker stimmten in der ersten Sitzung bei 52.4%, in der zweiten bei 51.0% der kolposkopischen Befunde überein. Die einzelnen Kolposkopiker beurteilten 66.7% der Befunde in beiden Sitzungen gleich. 77.4% der Kolposkopiker stimmten in der Wahl der geeignetsten Biopsiestelle überein. Der einzelne Kolposkopiker wählte in 85.4% bei beiden Sessionen dieselbe Biopsiestelle. Diese Daten belegen, dass auch bei Untersuchern mit ausgewiesener Qualifikation in der Beurteilung kolposkopischer Befunde eine subjektive Komponente das Resultat der Kolposkopie und damit auch der Biopsie beeinflusst.

Der Frage, ob sich mit kolposkopisch gesteuerten Biopsien die Rate an histologisch negativen Konisaten/LLETZ-Präparaten reduzieren lässt, gingen auch Denny et al (146) in einer retrospektiven Untersuchung nach. Sie bildeten 2 Gruppen und führten die eine Gruppe (A) mit und die andere Gruppe (B) ohne vorgängige Kolposkopie und Biopsie der LLETZ zu. Im Präparat der LLETZ liess sich bei 82% der Patientinnen aus Gruppe A histologisch CIN nachweisen, 18% wiesen keine CIN auf. In Gruppe B waren dies 85% bzw. 14%. In Bezug auf die Anzahl histologisch negativer LLETZ-Präparate bestand somit kein signifikanter Unterschied (15% vs 14%) zwischen der Gruppe mit und jener ohne vorgängige Kolposkopie und Biopsie. Aus dem Ergebnis der Studie zogen die Autoren (146) den Schluss, auf die Kolposkopie/Biopsie zu verzichten. Auch einige deutschsprachige Autoren (168, 306, 508) lassen – allerdings mit dem Hinweis auf die Gefahr einer Übertherapie – die Konisation ohne vorgängige Kolposkopie/Biopsie unter folgenden Bedingungen zu: Persistierend PapIIID über 2 Jahre, Übergang PapIIID in PapIVa in der Kontrolle, alle Befunde ab PapIVa.

In der eigenen Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob im iPap und rPap das zytologische Klassifikationssystem MünchenII, CIN oder TBS2001 Einfluss auf die Sensitivität der Kolposkopie/Biopsie ausübt in der Detektion von CIN2+. Dabei zeigte sich, dass die Zytologie auf dem Niveau PapIIID+ (MünchenII-Nomenklatur), CIN2+ (CIN-Nomenklatur) und HSIL (TBS2001-Nomenklatur) rund 70%-80% der CIN2+Histologien der Biopsien korrekt voraussagte und sich bei rund 20% der höhergradigen Zytologiebefunde biotisch keine CIN nachweisen liess. Dies entspricht den Daten aus der Literatur. Bezüglich Detektion von CIN2+ werden eine Rate richtig-positiver kolposkopischer Befunde von 59-96% (200, 207, 223, 342), eine Rate falsch-positiver Befunde von bis zu 90% (27, 200, 496) und eine Rate falsch-negativer Befunde von 20-55% (58, 124, 326, 417, 450, 540) genannt.

3. Konisation

3.1. Indikationen zur Konisation

Basierend auf dem zytologischen Befund wurden in der eigenen Untersuchung 29.6% (48/162) der Konisationen vorgenommen. Die Histologie einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie lag bei 20.4% (33/162) der Patientinnen vor, und 63% (102/162) verfügten über einen HPV-Test. Auf dem Niveau der zytologischen Befunde PapIIID+, CIN2+ und HSIL wurden >80% der Konisationen vorgenommen.

In der Literatur fehlen einheitliche Richtlinien zur Indikation der Konisation. Anerkannt ist die Regel, dass eine Konisation erst ausgeführt werden darf, wenn Kolposkopie und kolposkopisch gesteuerte Biopsie die CIN bestätigt haben (83). Diese Regel lässt sich begründen mit dem Risiko einer Übertherapie, das besteht, wenn die Konisation allein aufgrund des zytologischen Befundes, der eine eingeschränkte Sensitivität aufweist, durchgeführt wird. Aber auch die Sensitivität der kolposkopisch gesteuerten Biopsie bezüglich Detektion einer Präkanzerose wird auf nur rund 70% geschätzt (200), was mit methodeimmanenten Nachteilen erklärt wird (451). So ist die Kolposkopie nur anwendbar, wenn die gesamte Transformationszone einsehbar ist (256). 15% der CIN liegen hoch endozervikal (79) und entziehen sich somit der Kolposkopie. Zudem sind die Interpretation kolposkopischer Befunde und die Wahl der geeigneten Biopsiestelle einem subjektiven Spielraum unterworfen, was falsch-negative histologische Resultate zur Folge haben kann (224). Auch gelang es nicht, durch vorgängige kolposkopisch gesteuerte Biopsien die Anzahl histologisch negativer LLETZ-Konisate zu reduzieren (146).

Lehrbuch-Autoren wie Nauth (371) und Soost u. Baur (496) raten aus diesen Gründen, Probebiopsien nicht oder nur ausnahmsweise vorzunehmen. Für die Konisation allein aufgrund des zytologischen Befundes sprechen sich mehrere Autoren (52, 168, 216, 306, 468, 508) aus, wobei sich die Indikationen zur Konisation beschränken auf

- rezidivierend PapIIID über 2 Jahre
- Übergang PapIIID in PapIVa bei Kontrolle
- alle Befunde ab PapIVa

Liegt die histologische Diagnose einer kolposkopisch gesteuerten Biopsie vor, lauten die Empfehlungen zur Konisation:

- CIN1: Persistenz über 1 bis höchstens 2 Jahre (589, 590, 591)
- CIN2: Persistenz über höchstens 1 Jahr (508, 589, 591). Zulässig ist auch die direkte Konisation (388, 587, 590).
- CIN3: direkte Konisation (388, 508, 587, 589, 590, 591).
- Glanduläre Läsionen: direkte Konisation (145, 246, 325, 365, 368).
- In der Schwangerschaft sind besondere Regeln zu beachten (561).

3.2. *Techniken der Konisation*

In der eigenen Untersuchung unterzogen sich 87.8% (142/162) der Patientinnen der Messerkonisation, davon 66.2% (94/142) mit modifizierter Sturmdorfnahrt, und bei 12.3% (20/162) der Patientinnen erfolgte die Konisation mit der Elektroschlinge (LEEP). 87 (92.5%) bzw. 19 (95.0%) dieser Konisationen erfolgten ambulant. Von den 48 Messerkonisationen mit offener Wundbehandlung wurden dagegen nur 26 (54.2%) ambulant durchgeführt.

International ist die Konisation mittels Elektroschlinge (LEEP, LLETZ) die am häufigsten angewandte Technik (122, 416, 561, 591). Die Erfahrungen mit der histologischen Beurteilbarkeit der Resektionsränder sind unterschiedlich und reichen von ‚ausreichend möglich‘ (508) bis zu ‚nicht beurteilbar‘. Mitgeteilt wurde, dass bei 3.1% (7/225) der LLETZ-Konisate die Schnittränder aufgrund schwerer Diathermieartefakte nicht beurteilt werden konnten (188). Manche Autoren (30, 58, 81, 168, 216, 325, 423, 450, 508) präferieren deshalb, mit dem Hinweis auf die histologisch exakt beurteilbaren Resektionsränder, die Messerkonisation. Dabei erfolgt die Wundbehandlung in der Regel offen. Zulässig ist die Neuformierung der Portio (592), was bei 2/3 der eigenen Patientinnen mit modifizierter Sturmdorfnahrt erfolgte. Die klassische Sturmdorfnahrt dagegen wird wegen der dadurch provozierten Komplikationen mit Ausnahme von Hirsch et al (216) von den meisten Autoren (30, 168, 325) abgelehnt.

4. **Konisate**

4.1. *Histologie der Konisate in den einzelnen Altersgruppen*

In der eigenen Untersuchung zeigten 88.3% (143/162) der Konisate histologisch CIN2+, 7.4% (12/162) CIN1, und bei 3.7% (6/162) war keine CIN nachweisbar. Die Histologie von 1 (0.6%) Konisat deckte ein zervikales Adenokarzinom auf. 70.6% (101/143) der CIN2+Histologien fanden sich in

Konisaten von Frauen der reproduktiven Altersgruppe (20-39 Jahre). Bei 8 von 12 Frauen dieser Altersgruppe war nur eine leichte und bei 2 von 6 keine Dysplasie nachweisbar. 29.4% (42/143) der Konisate mit CIN2+Histologie lagen bei Frauen im Alter >40 Jahre vor; bei 4 von 12 Konisaten wurde CIN1 und bei 4 von 6 keine CIN nachgewiesen. Damit betrafen über zwei Drittel der histologischen CIN2+Diagnosen und 4 der 7 mikroinvasiven Zervixkarzinome Frauen im Alter <40 Jahre. Dies bedeutet, dass sich vor allem junge Frauen im reproduktiven Alter dem Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms unterzogen hatten und somit erfasst und konisiert werden konnten. Begünstigt wurde diese Leistung der Prävention durch die altersabhängige Lage der Transformationszone, die bei jüngeren Frauen auf der Ektozervix, bei älteren Frauen endozervikal liegt, was erklärt, dass sich intraepitheliale Neoplasien und auch mikroinvasive Karzinome bei jüngeren Frauen vorwiegend auf der dem zytologischen Abstrich und der kolposkopischen Untersuchung besser zugänglichen Ektozervix, bei älteren Frauen dagegen endozervikal manifestieren.

4.2. Beziehung von HR HPV-Positivität im rPap und Histologie in den einzelnen Altersgruppen

In der eigenen Untersuchung war nach positiver HR HPV-Typisierung im rPap bei 104 (64.2%) der 162 Konisate histologisch CIN2+ nachweisbar, davon 73 (70.2%) in der Altersgruppe der 20-39-jährigen Patientinnen. In dieser Altersgruppe gelang im rPap auch der Nachweis von HR HPV auch bei 7 von 10 Konisaten mit CIN1 und bei 1 von 2 Konisaten ohne CIN.

Diese Daten erlaubten, den diagnostischen Stellenwert der HPV-Typisierung im rPap einzuschätzen. Von den 111 Patientinnen im reproduktiven Alter (20-39 Jahre) wiesen 101 (91.0%) im Konisat CIN2+ auf. Im dazugehörigen rPap fiel die HR HPV-Typisierung bei 72.3% (73/101) positiv und bei 27.7% (28/101) negativ aus. Dieser Faktor von 2.6 der Relation zwischen positivem und negativem Nachweis von HR HPV im rPap bei CIN2+ im Konisat wurde auch bei Ausweitung der Datenauswertung auf die 20-49-jährigen Patientinnen beibehalten. In dieser Altersgruppe fanden sich 146 Patientinnen, davon 132 (90.4%) mit CIN2+ im Konisat sowie 72.5% (95/131, ohne Adenokarzinom) mit positivem und 27.5% (36/131) mit negativem HR HPV-Nachweis im rPap.

Diese hohe Prävalenz von HR HPV in der Zytologie bei CIN2+Konisaten bestätigen mehrere Autoren (92, 108, 541), wobei 60-70% der zervikalen CIN2+ positiv auf HR HPV 16 und 18 getestet werden (60, 92, 357).

Auf den geringen Nutzen der zytologischen Auswertung des rPap in Bezug auf das praktische Vorgehen bei der einzelnen Patientin wurde bereits hingewiesen. Nicht zuletzt aus ökonomischen Überlegungen kann deshalb in der Praxis auf die rPap-Zytologie vor Konisation verzichtet werden und damit auch auf die HPV-Typisierung des rPap, zumal in der eigenen Untersuchung 27% der rPap entsprechender CIN2+Konisate negativ auf HR HPV getestet wurden.

4.3. Validierung des HPV-Tests in Bezug auf CIN2+

Die in der eigenen Untersuchung erhobenen Daten zur Validierung des HPV-Tests sind nur bedingt vergleichbar mit Angaben aus der Literatur, weil es sich um ein selektiertes, zur Konisation vorgesehenes Patientengut handelt, während die Validierung des HPV-Tests in der Literatur auf grossen Kollektiven aus Screeningprogrammen beruht. Auswertbar sind Daten zur Sensitivität, zur Rate falsch-negativer HPV- und HR HPV-Tests und zum PPV. Gefunden wurde im iPap eine Sensitivität

des HPV-Tests (LR- und HR-Typen) in Bezug auf die Detektion von CIN2+ von 89.4% und des HR HPV-Tests von 88.3%. Im rPap lagen die Werte mit 98.1% bzw. 94.2% höher. Die Rate falsch-negativer HPV-Tests war mit 1.1% im iPap und 1.9% im rPap erwartungsgemäss tief. Der PPV erreichte mit 86.5-88.3% ebenfalls hohe Werte.

4.4. *Beziehung zwischen Nachweis multipler HPV-Typen und Histologie des Konisates*

In der eigenen Untersuchung zeigte sich, dass bei 48.9% (22/45) der iPap und 47.7% (53/111) der rPap nur ein HR HPV-Typ, bei 24.4% (11/45) der iPap und 26.1% (29/111) der rPap am gleichen Präparat HR HPV- und LR HPV-Typen nachweisbar waren. Nur LR HPV-Typen wurden im iPap und rPap selten gefunden [2.2% (1/45) bzw. 3.6% (4/111)]. Wird im iPap die Korrelation der Anzahl nachgewiesener HR HPV-Typen und der Histologie des Konisates hergestellt, so zeigt sich, dass bei CIN2+ in 86.4% (19/22) der Zytologien nur ein HR HPV-Typ, in 77.8% (7/9) zwei HR HPV-Typen und in 72.7% (8/11) LR HPV-Typen nachweisbar waren. Im rPap liessen sich bei CIN2+ in 96.2% (51/53) der Zytologien nur ein HR HPV-Typ, in 85% (17/20) zwei HR HPV-Typen und in 86.2% (25/29) LR HPV-Typen nachweisen. Lag andererseits nur eine leichte Dysplasie vor, so war der Nachweis von HR HPV oder LR HPV deutlich seltener. Entscheidend ist, dass nicht nur bei CIN1-Histologie des Konisates, sondern auch bei CIN-freien Konisaten HR HPV-Typen nachweisbar sein können und die Erwartung, dass die Anzahl der nachgewiesenen HR HPV-Typen mit dem Schweregrad der Epitheldysplasie positiv korreliert, nicht zutrifft. Die entscheidende Rolle bezüglich Schweregrad der Dysplasie spielt das onkogene Potential der einzelnen HR HPV-Typen. Des Weiteren zeigte sich, dass der Nachweis auch nur eines LR HPV-Typen in der Zytologie das Vorliegen einer CIN2+ im Konisat nicht ausschliesst. In der Literatur sind die Ansichten zum onkogenen Risiko der Infektionen mit multiplen HR HPV-Typen geteilt. Gewisse Autoren (55, 103, 177, 210, 442, 534, 536) stellten einen Zusammenhang zwischen der Infektion mit mehreren HR HPV-Typen und der Entwicklung und Progression von CIN fest, andere (131, 189, 211, 276, 307, 308, 357, 534, 541) konnten dies nicht bestätigen. An Konisaten fand sich bei CIN1/2 eine höhere Prävalenz (70%) multipler HPV-Typen als bei CIN3 oder Plattenepithelkarzinom (50%) (541). Gehäuft liessen sich multiple HR HPV-Typen auch bei Frauen mit persistierender HPV-Infektion nachweisen (407).

4.5. *p16INK4a-Immunreaktion und In-situ-Hybridisierungen am Konisat*

Verfügbar waren in der eigenen Untersuchung die Resultate von 24 p16INK4a-Immunreaktionen und 23 In-situ-Hybridisierungen (ISH) an Konisaten. Bei der histologischen Diagnose CIN2+ fielen 91.3% (21/ 23) der p16INK4a-Immunreaktionen und 90.9% (20/22) der ISH positiv aus.

In der Literatur wird eine enge Korrelation zwischen positiver Immunhistochemie für p16INK4a und hochgradiger Dysplasie (CIN2/3) beschrieben (86, 160, 263, 274, 361, 413, 552) und erwähnt, dass p16INK4a-positive CIN1 ein höheres Risiko für Progression zu CIN2/3 haben als p16INK4a-negative Biopsien (376). Die ISH weist HPV-DNA an Biopsien direkt nach und erreicht bei Anwendung markierter Sonden eine hohe Spezifität.

5. Histomorphologischer Status des Resektionsrandes des Konisates

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der eigenen Untersuchung war der Resektionsrand bei 92% (149/162) der Konisate histologisch zuverlässig beurteilbar. 88.6% (132/149) dieser Konisate wiesen dysplasiefreie Ränder auf, d.h. die Resektion erfolgte im dysplasiefreien Epithel (R0, RM-), oder es lag ein Konisat ohne CIN (n=6) vor. Bei 11.4% (17/149) war am Resektionsrand dysplastisches Epithel nachweisbar (R1, RM+), wobei bei 10 Konisaten der endozervikale, bei 3 Konisaten der ektozervikale und bei 4 Konisaten beide Resektionsränder betroffen waren. Bei 8% (13/162) aller Konisate waren die Resektionsränder nicht oder nur unsicher beurteilbar.

Ein Vergleich dieser Daten mit Angaben aus der Literatur ist nur bedingt möglich, weil in der gesichteten Literatur Angaben zu histologisch unsicher oder nicht beurteilbaren Resektionsrändern und zu Konisaten ohne CIN nicht aufgeführt sind. In der Literatur reicht die Rate von histologisch betroffenen Resektionsrändern nach Messerkonisation von 16.2-41% (51, 346, 406) und nach LEEP/LLETZ von 18.1-59.5% (31, 188, 246, 374) und liegt damit höher als in der eigenen Untersuchung. Mit Bezug auf die Histologie des Konisates wird andererseits aber auch angegeben, dass der chirurgische Eingriff zur Eradikation von 90-95% der CIN2+ führe (55, 325).

In der eigenen Untersuchung waren im Vergleich mit Angaben in der Literatur weniger, nämlich 83.2% (119/143) der Konisate mit der histologischen Diagnose CIN2+ vollständig reseziert (R0-Resektion). 11.2% (16/143) der Konisate mit CIN2+ waren unvollständig reseziert (R1-Resektion), was den Angaben von Bollmann et al (55) gleichkommt. Bei 5.6% (8/143) der Konisate mit CIN2+ war der histologische Status des Resektionsrandes nicht beurteilbar.

5.1. *Histomorphologischer Status des Resektionsrandes als Prädiktor für Persistenz bzw. Eradikation von CIN2+*

Die Histologie der Konisate und der histomorphologische Status des Resektionsrandes werden in der Literatur als Prädiktoren für residuelle/rezidivierende CIN bezeichnet. So ermittelten Hulman et al (229) eine positive Korrelation zwischen Schweregrad der initial mit LLETZ behandelten CIN und Risiko für persistierende/rezidivierende histologisch gesicherte CIN. In dieser Richtung weisen auch die Daten der Untersuchung von Hubley u Hopkins (228), die feststellten, dass die Resektionsränder umso eher von Dysplasie betroffen sind, je höher der Grad der intraepithelialen Neoplasie war.

Ein Vergleich dieser Daten mit den Daten der eigenen Untersuchung wurde dadurch erschwert, dass von den 162 konisierten Patientinnen 2 (1.2%) primär rekonisiert und 18 (11.1%) primär hysterektomiert worden waren, so dass sich bei den letzteren eine Zervixpathologie nicht mehr manifestieren konnte. Ohne zwischen Zervixzytologie und Zytologie aus der Kolpotomie zu unterscheiden, zeigte sich in der ersten Nachkontrolle 3-6 Monate nach R0-Resektion einer CIN2+ in 91.5% (116/128) der Fälle und nach R1-Resektion einer CIN2+ in 93.8% (15/16) der Fälle ein unauffälliges zytologisches Resultat. 2 mit Konisation R0-resezierte CIN2 und 1 R1-resezierte CIN3 ergaben in der ersten Nachkontrolle PapIII. Aufgrund späterer zytologischer und/oder kolposkopischer Befunde wurden 1 weitere Patientin sekundär rekonisiert und 2 hysterektomiert.

Die Daten aus der eigenen Untersuchung zur prädiktiven Bedeutung des histomorphologischen Status des Resektionsrandes entsprechen den Angaben aus der Literatur. Insgesamt sieht eine grosse Anzahl von Autoren (51, 100, 101, 188, 195, 203, 228, 229, 246, 252, 311, 346, 397, 406, 423) im histolo-

gisch positiven Resektionsrand einen Prädiktor für residuelle hochgradige CIN, während andere Autoren (5, 43, 55, 169, 179, 360, 388, 432, 541) die Meinung vertreten, dass der Resektionsrand keine oder eine nur begrenzte Aussage macht über Persistenz/Eradikation von CIN2+. Mehrere Autoren (178, 188, 365, 406) machen darauf aufmerksam, dass besonders der histomorphologische Status des endozervikalen Resektionsrandes eine prädiktive Bedeutung hat.

In diesem Zusammenhang praxisrelevant ist die Frage, ob bei hochgradiger Dysplasie (CIN2+) und damit bei CIS die Konisation therapeutisch ausreichend ist. Dazu vertreten Jain et al (246) und Reich et al (423) in Bezug auf die Bedeutung des histomorphologischen Status des Resektionsrandes gegenteilige Ansichten. Jain et al (246) wiesen nach, dass bei 10 postoperativ HPV-negativen Patientinnen trotz histologisch positivem Resektionsrand keine residuelle Erkrankung vorlag, während bei 66% (31/47) der postoperativ HPV-positiven Patientinnen mit histologisch positivem Resektionsrand eine residuelle Erkrankung nachweisbar war. Dies bedeutet, dass ein postoperativ negativer HR HPV-Test trotz histologisch positivem Resektionsrand des Konisates eine hochgradige Dysplasie (CIN2+) ausschliesst, was die Indikation zur Reoperation bei histologisch positivem Resektionsrand in Frage stellt (246). Zum gegenteiligen Schluss kamen Reich et al (423) in ihrer über 5-30 Jahre durchgeführten Langzeitstudie an 4417 Patientinnen. Diese Studie ergab, dass die Messerkonisation nur unter der Bedingung dysplasiefreier Resektionsränder des Konisates eine geeignete Methode zur definitiven Therapie von CIN3 ist. Dies bedeutet, dass bei zervikalen CIS die Messerkonisation therapeutisch ausreicht, wenn die Bedingung der R0-Resektion erfüllt ist.

5.2. Histomorphologischer Status des Resektionsrandes als Prädiktor für Persistenz bzw. Eradikation der HPV-Infektion

Angaben zur Eliminationsrate der HPV-Infektionen nach Konisation variieren in der Literatur ebenfalls erheblich von 48.6%-92% (51, 55, 106, 161, 363, 541). Zum Vergleich der eigenen Daten mit den Daten der Literatur ist von Bedeutung, dass in der eigenen Untersuchung von einer persistierenden Infektion in der restierenden Zervix ausgegangen wurde, wenn im rPap HR HPV nachgewiesen wurde und unmittelbar nachfolgend eine R1-Resektion des Konisates erfolgte. In der Literatur dagegen wird der HPV-Status vor der Konisation mit einem erneuten Test in der Nachkontrolle verglichen. Möglich sind die Konversion von präoperativ HR HPV-positiv zu postoperativ HR HPV-negativ, was der Eradikation der HPV-Infektion gleichkommt, sowie die umgekehrte Situation, die Konversion von präoperativ HR HPV-negativ zu postoperativ HR HPV-positiv, und schliesslich ist auch möglich, dass HR HPV sowohl präoperativ als auch postoperativ nachweisbar ist, d.h. eine persistierende Infektion besteht. Die Unterscheidung dieser unterschiedlichen Konstellationen ist insofern von praktischer Bedeutung, als dass die persistierende Infektion erneut zu hochgradigen zervikalen Läsionen führen kann, während bei Konversion von präoperativ HR HPV-negativ zu postoperativ HR HPV-positiv von einer Reinfektion mit langer Transitzeit und dem Potential der spontanen Rückbildung ausgegangen werden kann. Ein unmittelbar postoperativ durchgeführter HPV-Test ist imstande, zwischen residueller und später neu erworbener HPV-Infektion zu unterscheiden (374). Unabhängig von solchen Konversionen wird die postoperative Nachweisrate von HPV-DNA nach LEEP wegen CIN mit 35-74% angegeben (32, 51, 121, 227).

Wie erwähnt identifiziert ein postoperativ positiver HR HPV-Nachweis diejenigen Patientinnen mit hohem Risiko für residuelle/rezidivierende CIN (101, 222, 374). So wird nach Konisation wegen

CIN2/3 einem postoperativ positiven HR HPV-Test in der Detektion von CIN2/3 eine Sensitivität von 87-96% (106, 222, 379) attestiert, und ein postoperativ negativer HR HPV-Test erreicht einen NPV von 94-98% (101, 582). Als prädiktiver Faktor für residuelle/rezidivierende hochgradige Dysplasie war der HR HPV-Test zudem unabhängig vom zytologischen Befund (32, 121, 122, 129, 398) und vom histomorphologischen Status des Resektionsrandes (222, 246, 388, 398).

5.3. *Persistenz der HPV-Infektion bei HR HPV-positiven Zytologien und R1-Resektion des Konisates*

130 HSIL-Zytologien (rPap) wurden in der eigenen Untersuchung positiv auf HPV getestet, davon 106 (81.5%) positiv auf HR HPV. Bei 86.9% (113/130) der HSIL-Zytologien wurde nachfolgend mit der Konisation das dysplastische Epithel vollständig entfernt (R0-Resektion), bei 13.1% (17/130) war die Resektion unvollständig (R1-Resektion). Bei 82.4% (14/17) dieser R1-resezierten Konisate wurde mit dem rPap eine HR HPV-Infektion nachgewiesen, d.h. bei den betroffenen Patientinnen persistierte die HR HPV-Infektion in der restierenden Zervix nach Konisation. Positiv auf HR HPV getestet wurde auch der rPap mit dem Befund LSIL bei 2 Patientinnen mit R1-reseziertem Konisat, d.h. auch bei diesen beiden Patientinnen persistierte die HR HPV-Infektion in der restierenden Zervix. Die Patientinnen mit persistierender HR HPV-Infektion und R1-reseziertem Konisat stellen eine Risikogruppe dar. Die Empfehlungen zum praktischen Vorgehen wurden individuell auf die Bedürfnisse der einzelnen Patientinnen abgestimmt.

5.4. *Einfluss der Histologie des Konisates und des Status des Resektionsrandes auf den zytologischen Befund in der Nachkontrolle*

Zur Beurteilung dieser Frage standen in der eigenen Untersuchung die Daten von 131 R0-resezierten und 17 R1-resezierten Konisaten zur Verfügung. Die Klassifikation der mehrheitlich auswärts entnommenen ersten Kontrollzytologien erfolgte weitgehend nach MünchenII-Nomenklatur. Die Auswertung der Daten dieser ersten, 3-6 Monate nach Konisation durchgeführten zytologischen Kontrolle ergab, dass nach R0-Resektion einer CIN2+ in 91.5% (116/128) der Fälle und nach R1-Resektion in 93.8% (15/16) der Fälle ein unauffälliges Resultat (PapI/II) vorlag. Bei dieser Auswertung muss nicht zwischen Messerkonisation und LEEP unterschieden werden, weil sich bezüglich Eradikation von CIN keine der beiden Methoden als eindeutig überlegen erwiesen hat (154).

Die postoperative Zytologie - ohne genaue Angabe des Zeitpunktes der Nachkontrolle - erwies sich in einer multivarianten Analyse als signifikanter ($p < 0.0001$) Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN (101). Dafür spricht die ermittelte Sensitivität von 100% (188) und der NPV von 93% (582), wobei allerdings eine andere Analyse eine Sensitivität der postoperativen Zytologie von nur 62% ergeben hat (379). Eine positive Korrelation wurde zwischen dem Schweregrad der initial mit LLETZ behandelten CIN und dem Risiko für persistierende/rezidivierende, histologisch gesicherte CIN festgestellt (229).

5.5. *Einfluss des Resektionsrandes des Konisates und des HPV-Status auf den zytologischen Befund in der Nachkontrolle*

Zu dieser Frage erlaubten die bereinigten und dadurch reduzierten Zahlen der eigenen Untersuchung nur einen Trend abzulesen. Dieser besteht darin, dass nach R0-Resektion des Konisates und negativem

HR HPV-Test in der Nachkontrolle mit einem unauffälligen zytologischen Resultat gerechnet werden darf, was für eine R0-Resektion mit positivem HR HPV-Test nicht zutrifft. Andererseits zeigte sich nach R1-Resektion und positivem HPV-Test in der Nachkontrolle nicht zwingend ein pathologisches zytologisches Resultat.

Eine kritische Gruppe für Rezidive von CIN stellen Patientinnen mit R0-Resektion und positivem HR HPV-Test in der Nachkontrolle dar. Erfolgen bei solchen Patientinnen nur zytologische Nachkontrollen, so ist die eingeschränkte Sensitivität der Zytologie mit falsch-negativen Resultaten ebenso zu beachten wie die Gefahr, dass sich einige der meist jungen Patientinnen weiteren Nachkontrollen entziehen.

Negri et al (374) wiesen 3-9 Monate nach Konisation mittels LLETZ bei 27.9% ihrer Patientinnen trotz histologisch negativem Resektionsrand eine residuelle HPV-Infektion nach. Diese Patientinnen haben somit ein hohes Risiko für residuelle/rezidivierende CIN, obwohl eine R0-Resektion der CIN erfolgt ist. Diese Patientinnen können identifiziert werden mit dem HR HPV-Test zum Zeitpunkt der LLETZ oder im Rahmen der Nachsorge, wenn Zytologie und HR HPV-Test kombiniert (LBC+HR HC2-Test) zur Anwendung gelangen, wofür sich viele Autoren (32, 51, 101, 106, 121, 170, 310, 379, 450, 541, 582, 589) aussprechen.

6. Komplikationen der Konisation

6.1. Gynäkologische Komplikationen

In der eigenen Untersuchung wurden 2 Nachblutungen nach Messerkonisation mit offener Wundbehandlung am 6. bzw. 19. postoperativen Tag beobachtet, entsprechend einer Gesamtkomplikationsrate von 1.2% bzw. einer Komplikationsrate nach Messerkonisation von 1.4%. Organläsionen, Infektionen, Zervikalkanalstenosen oder de novo aufgetretene Dysmenorrhoe wurden nicht beobachtet.

Auch in der Literatur werden intra- und postoperative Blutungen als häufigste Komplikation der Konisation genannt, allerdings mit deutlich höheren Raten von 6.3-10%, wobei sich zwischen den operativen Techniken (LEEP, LLETZ, Messerkonisation) kein Unterschied zeigt (30, 81, 154, 168, 216, 325, 347). Duggan et al (154) beobachteten nach LEEP und Messerkonisation bis zu 6 Wochen postoperativ auftretende Blutungen, was für die Aufklärung der Patientin von Bedeutung ist, wenn man bedenkt, dass 82.1% (29/162) der eigenen Patientinnen ambulant konisiert wurden.

6.2. Geburtshilfliche Anamnese, Schwangerschaften und geburtshilfliche Komplikationen nach Konisation

Von 142 der 162 konisierten Patientinnen standen zuverlässige Angaben zur geburtshilflichen Anamnese zur Verfügung, 62 (43.7%) dieser 142 Patientinnen waren 0-Gravida und 75 (52.8%) 0-Para. Unter den 162 Patientinnen konnten 15 Schwangerschaften beobachtet werden. Drei Konisationen erfolgten in der 12. bzw. 27. bzw. 28. Schwangerschaftswoche, wobei in gleicher Sitzung präventiv eine Cerclage nach Mc Donald angelegt wurde. Die Konisation in graviditate wurde bei den ersten beiden Schwangeren auf deren dringenden Wunsch vorgenommen, während die dritte, in der 28. Schwangerschaftswoche durchgeführte Konisation eine 34-jährige, paraplegische Patientin mit vorzeitiger Portio-reifung nach Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnahnt betraf. Der Schwangerschaftsverlauf

war bei 14 Patientinnen komplikationslos, 1 Patientin wurde wegen vorzeitiger Plazentalösung aus dem Ausland repatriert und gebar spontan in der 34. Schwangerschaftswoche. In der 37. Schwangerschaftswoche wurde eine 34-jährige I-Para wegen pathologischem CTG sub partu durch sekundäre Sectio caesarea entbunden. 13 Schwangere erreichten den Geburtstermin (≥ 37 Schwangerschaftswochen). 4 dieser 13 Schwangeren gebaren spontan, 1 vaginal-operativ und 8 mit primärer oder sekundärer Sectio caesarea. Kein Neugeborenes musste auf die Abteilung für Neonatologie verlegt werden.

Diese Daten entsprechen den Angaben in der Literatur zu den geburtshilflichen Risiken nach Konisation nicht. Kyrgiou et al (295) ermittelten in einer Metaanalyse, welche 27 retrospektive Kohortenstudien umfasste, erhöhte gepoolte relative Risiken für Frühgeburt (< 37 Schwangerschaftswochen) von 1.70 nach LEETZ bzw. von 2.59 nach Messerkonisation, sowie für UGGA (Untergewicht für Gestationsalter) von 1.82 bzw. 2.53. Nach LEETZ war auch das Risiko für PROM (vorzeitiger Blasensprung, RR 2.69) erhöht, und nach Messerkonisation wurde eine erhöhte Sectionrate (RR 3.17) ermittelt. Eine weitere retrospektive Kohortenstudie bestätigte für LEETZ ein um den Faktor 1.4-3.5 erhöhtes Risiko für Frühgeburt und von 1.9-4.1 für PROM (438). Die Messerkonisation führte in dieser Studie zu einem um Faktor 1.3-4.0 erhöhtes Frühgeburtenrisiko (438). Nicht erhöht hingegen ist nach Konisation die perinatale Mortalität (295). Auch unterscheiden sich die drei Konisationstechniken (Messer-, Elektro- und Laserkonisation) in Bezug auf geburtshilfliche Probleme nicht nennenswert (329). Als Ursache für ein signifikant erhöhtes Frühgeburtenrisiko (RR 2.6) wurde eine Konushöhe von $> 10\text{mm}$ (295) und für ein signifikant erhöhtes Risiko für PROM (RR 3.6) eine Konushöhe von $\geq 17\text{mm}$ (437) gefunden.

Die in der eigenen Untersuchung gemessene mittlere Höhe der Konisate von 19mm (15-22mm) bei 11 Patientinnen mit Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnahrt lag demnach klar im Risikobereich, ohne dass sich geburtshilfliche Konsequenzen zeigten.

7. Primäre und sekundäre Reoperationen nach Konisation und Analyse der Indikationen zur Reoperation

20 (12.3%) der 162 konisierten Patientinnen der eigenen Untersuchung wurden primär reoperiert, davon 19 wegen plattenepithelialer Läsion und 1 wegen Adenokarzinom pT1b der Zervix. Die Analyse der eigenen Daten zeigte, dass ein dysplasiefreier Resektionsrand (R0) des Konisates keine Garantie dafür war, dass im Hysterektomiepräparat keine CIN vorlag; umgekehrt liess sich am Hysterektomiepräparat nicht zwingend dysplastisches Epithel nachweisen, wenn beim Konisat der Schnitttrand durch dysplastisches Epithel führte (R1). Dies galt für 4 mikroinvasive Zervixkarzinome pT1a1, traf aber nicht zu für schwere Dysplasien, die vor allem endozervikal, aber auch ektozervikal nicht in sano konisiert wurden.

Diese eigenen Daten unterstreichen die Bedeutung des histomorphologischen Status des Resektionsrandes von Konisaten in Bezug auf die Histologie der Operationspräparate bei primären Reoperationen. Weiter sprechen diese Daten für die konsequente Nachkontrolle konisierter Patientinnen, und zwar auch jener Patientinnen, bei denen der Resektionsrand des Konisates dysplasiefrei war und auch jener, bei denen im Konisat keine CIN nachweisbar war.

Diese Daten finden ihre Bestätigung in der Literatur, wo die Rate residueller Läsionen an Hysterektomiepräparaten nach Konisation mit CIN-freien Resektionsrändern mit 0-31% und nach Konisation mit von CIN betroffenen Resektionsrändern mit 34-80% angegeben wird (228). Dies bedeutet, dass nicht in jedem Fall von Konisaten mit histologisch betroffenen Resektaträndern auch im nachfolgenden Hysterektomiepräparat CIN nachweisbar ist, und dass die in toto-Resektion einer Dysplasie den Nachweis von CIN im nachfolgenden Hysterektomiepräparat nicht ausschliesst (365). Als besonders kritisch in Bezug auf residuelle dysplastische Epithelläsionen am Hysterektomiepräparat erweist sich der von Dysplasie betroffene endozervikale Resektionsrand (178, 188, 365, 406). Nach den Erfahrungen von Narducci et al (365) übt ein Zeitfaktor einen Einfluss auf die Rate residueller Epithelläsionen am Hysterektomiepräparat aus, nachdem sich gezeigt hatte, dass bei unmittelbarer Reoperation 66.7% und nach einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 35.2 Monaten (2.6-180 Monaten) nur noch 29.4% der Operationspräparate histologisch CIN nachweisen liessen. Diese Beobachtung veranlasste die Autoren (365), auch bei histologisch positiven Resektionsrändern des Konisates von einer primären Reoperation abzuraten und kolposkopisch-zytologische Kontrollen zu empfehlen. Damit übereinstimmend warnen auch Jain et al (246) vor einer Übertherapie, wenn allein aufgrund des histomorphologischen Status des Resektionsrandes des Konisates praktische Konsequenzen im Sinne einer sofortigen Reoperation abgeleitet werden.

Exspektatives Vorgehen ist bei Patientinnen mit positivem Kinderwunsch zu verantworten. Andererseits können bei Patientinnen ohne Kinderwunsch Kontrollen, die sich mit CIN-involvierten Resektionsrändern begründen und sich über eine lange Zeitdauer von durchschnittlich 3 (bis 15) Jahren erstrecken, eine psychische Belastungssituation darstellen.

8. Therapeutischer Erfolg der Konisation

Das primäre Ziel aller Exzisionsmethoden ist die Eradikation der zervikalen Dysplasie und der HPV-Infektion.

Die Behandlungsmodalitäten für hochgradige CIN (LLETZ/LEEP, Messerkonisation, Laserexzision, Laserevaporation, Kryochirurgie) weisen insgesamt eine Versagerquote von 5-25% [Lit bei Zielinski et al (582)], nach anderen Angaben von 10-25% (246) auf. Für diese Versagerquote ist – ohne Berücksichtigung der angewandten Technik – der histomorphologische Status des Resektionsrandes des Konisates von Bedeutung, indem die Versagerquote nach vollständiger, histologisch CIN-freier Resektion einer hochgradigen CIN auf 1.9-15% (43, 101, 188, 246, 311, 363, 578) und nach unvollständiger Resektion auf 16.5-50% (43, 101, 188, 246, 363) beziffert wird. Dies bedeutet für die Praxis, dass auf die Nachkontrollen konisierter Patientinnen keinesfalls verzichtet werden darf, andererseits aber auch, dass Nachkontrollen nicht in jedem Fall einen ungünstigen Verlauf verhindern. Diese Erkenntnis beruht darauf, dass bei bis 15% der Patientinnen trotz histologisch negativen Resektionsrändern des Konisates Rezidive beobachtet werden (578) und auch postoperativ residuelle CIN2+Läsionen nachgewiesen worden sind trotz R0-Resektion der CIN (55). In der gesichteten Literatur sieht eine grosse Anzahl von Autoren (51, 100, 101, 188, 195, 203, 228, 229, 246, 252, 311, 346, 397, 406, 423) im histologisch betroffenen Resektionsrand einen Prädiktor für residuelle hochgradige CIN, während andere Autoren (5, 43, 55, 169, 179, 360, 388, 432, 541) die Meinung vertreten, dass der Status des Resektionsrandes keine oder eine nur begrenzte prädiktive Aussage für Persistenz/Eradikation von

CIN2+ macht. Ein Grund für diese unterschiedliche Einschätzung des prädiktiven Wertes des histologischen Status des Resektionsrandes des Konisates ist die inapparente, mit HPV-Test nachweisbare HPV-Infektion der in situ verbleibenden Zervix. Diesbezüglich haben vor allem Patientinnen, bei denen prä- und postoperativ der gleiche HPV-Typ nachgewiesen wird und die somit eine persistierende HPV-Infektion haben, ein hohes Risiko für erneute CIN (55, 363). Dies bedeutet aber auch, dass die vollständige (R0-) Resektion der zervikalen Läsion nicht zwangsläufig identisch ist mit der Eradikation des wichtigsten Risikofaktors für CIN, nämlich der HR HPV-Infektion (51, 106, 121).

Die Angaben zu den Eradikationsraten von HPV-Infektionen nach Konisation/Exzision zervikaler Dysplasien reichen in der Literatur von 48.6-92% (51, 55, 106, 161, 363, 541). In der eigenen Untersuchung wurden von 130 unmittelbar vor Konisation (rTBS2001) entnommenen HPV-positiven HSIL-Zytologien 106 (81.5%) positiv auf HR HPV getestet. Von 113 (86.9%) der HSIL-Zytologien wurde das Konisat mit dysplasiefreiem Rand (R0) entnommen, und bei 17 (13.1%) erfolgte eine R1-Resektion. Bei 14 (84.2%) dieser R1-Konisate war in der unmittelbar vor Konisation entnommenen Zytologie (rTBS2001) HR HPV nachweisbar, somit persistierte bei diesen Patientinnen nach der Konisation in der Restzervix die HPV-Infektion.

Ohne zwischen HR HPV- und LR HPV-Infektion zu unterscheiden, berichten einige Autoren (32, 51, 121, 227), dass sich bei 35-47% der Patientinnen, die sich wegen CIN einer LEEP unterzogen haben, postoperativ HPV-DNA nachweisen lässt. Dies ist von praktischer Bedeutung, weil die residuelle/persistierende HR HPV-Infektion erneut zu hochgradiger zervikaler Dysplasie führen kann und dabei – im Gegensatz zu den Reinfektionen – nicht mit einer langen Latenzzeit und einer hohen Rate an Spontanremissionen gerechnet werden darf. Um die Unterscheidung zwischen Persistenz der HPV-Infektion und Reinfektion zu treffen, schlagen Negri et al (374) vor, unmittelbar postoperativ einen HPV-Test durchzuführen. Die klinische Bedeutung dieses postoperativen HPV-Tests wird durch die Resultate mehrerer Studien unterstrichen. So erreichte der HPV-Test in der Nachkontrolle nach Konisation wegen CIN2/3 in der Detektion von CIN2/3 eine Sensitivität von 90-96% (106, 397), und ein negativer HPV-Test erreichte einen NPV von 94-98% (101, 582). Ausserdem zeigte sich, dass der HPV-Test als prädiktiver Faktor für residuelle/rezidivierende hochgradige Dysplasie unabhängig war vom zytologischen Befund (32, 121, 122, 129, 398) und vom histologischen Status des Resektionsrandes (222, 246, 356, 398).

9. Zeitintervall zwischen Konisation und letzter Nachkontrolle bei 162 Patientinnen

Die mittlere Dauer der Nachkontrolle betrug in der eigenen Untersuchung 16.3 Monate (3-45 Monate). Für 76.5% (124/162) der Patientinnen fand die letzten Kontrolle innerhalb von 2 Jahren nach Konisation statt, für 23.5% (38/162) später. Berücksichtigt werden muss, dass die meisten Rezidive von CIN innerhalb der ersten 2-3 Jahre nach Therapie auftreten (504) und Frauen nach Therapie von CIN3 ein erhöhtes Risiko haben, erneut eine HR HPV-Infektion zu akquirieren (582). Über die notwendige Dauer der Nachkontrollen gibt die Literatur keine verbindlichen Vorschriften, weil es mit zunehmender Dauer immer schwieriger wird, zwischen residueller/rezidivierender Infektion und Reinfektion zu unterscheiden. Autoren aus England, Finnland und Schweden empfehlen aufgrund der Daten ihrer Langzeitstudien, die Patientinnen mindestens 10, 20 oder sogar 25 Jahre in Kontrolle zu behalten (260, 503, 515).

10. Empfehlungen zur Nachkontrolle bei Status nach Konisation

Einheitliche Richtlinien zur Nachkontrolle nach Konisation finden sich in der Literatur nicht. In der eigenen Untersuchung war empfohlen, kolposkopisch-zytologische Kontrollen, wenn möglich ergänzt durch HR HC2-Test bei der ersten Kontrolle, in zeitlichen Abständen von 6 Monaten für die Dauer von 2 Jahren durchzuführen, gefolgt von jährlichen Routinekontrollen unter Voraussetzung unauffälliger Kontrollbefunde. Beachtung geschenkt wurde dem histomorphologischen Status des Resektionsrandes des Konisates, obwohl dessen Bedeutung in Bezug auf Persistenz/Rezidiv der CIN in der Literatur kontrovers beurteilt wird (16, 246, 285, 328, 374). Bei CIN-freiem Resektionsrand und unauffälligem zytologischen Befund in Kombination mit einem negativen HR HPV-Test bei der ersten Kontrolle kam der hohe NPV des HR HPV-Tests zum Tragen, und bei nachfolgenden Kontrollen wurde nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen auf weitere HR HC2-Tests verzichtet. Bei histologisch von höhergradiger CIN betroffenem Resektionsrand – vor allem, wenn der endozervikale Resektionsrand betroffen war –, wurde individuell vorgegangen. Zusammen mit der Patientin wurden deren und Sicherheitsbedürfnis besprochen. Offen standen drei Optionen des weiteren Vorgehens, die Kontrolle (ev. mit endozervikaler Curettage), die Rekonisation oder die Hysterektomie:

- Bei positivem Kinderwunsch: Kolposkopisch-zytologische Kontrolle + HR HC2-Test und bei endozervikal R1-Resektion der CIN2+ endozervikale Curettage nach 6 Monaten.
- Bei negativem Kinderwunsch oder Wunsch nach Sterilisation: Hysterektomie, nach Möglichkeit über vaginalen Zugang, oder – bei Wunsch nach Erhalt des Uterus und hohem Sicherheitsbedürfnis – Rekonisation mit endozervikaler Curettage, oder – bei geringerem Sicherheitsbedürfnis – kolposkopisch-zytologische Kontrollen mit HR HC2-Test.

Man war sich dabei bewusst, dass vor allem bei letzteren Patientinnen das Risiko besteht, dass sie sich der empfohlenen Nachkontrolle entziehen. Wie oft dies vorkommt, geht aus der Literatur nicht hervor. Für die eigene prospektive Untersuchung wurden während 55 Monaten 173 Patientinnen rekrutiert, und davon entzogen sich 8 (4.7%) den im Studienprotokoll vorgesehenen Nachkontrollen.

Die 162 eigenen konisierten Patientinnen wurden durchschnittlich während 16.3 Monaten (3-45 Monate) nachkontrolliert. Während dieser Zeit waren bei 5 (3.1%) Patientinnen aufgrund von zytologischen/biopsischen Befunden Reinterventionen nötig, davon 1 Rekonisation und 2 Hysterektomien bei den 144 Patientinnen mit in situ belassener Zervix sowie 2 Laserevaporationen des Kolpotomiebereiches bei den 18 primär hysterektomierten Patientinnen.

Auch die Angaben zum Langzeitrisiko für CIN und damit zur erforderlichen Dauer der Nachkontrollen bei Status nach Konisation weichen in der Literatur deutlich voneinander ab. Die meisten Studien zum Thema Konisation werden nach einer Dauer von 2 Jahren abgebrochen. In der Literatur liegen aber auch Langzeituntersuchungen vor, wobei die Autoren (43, 260, 423, 503, 515, 516) darauf hinweisen, dass in diesen Studien mit zunehmender Laufzeit nicht mehr zwischen Rezidiv und Reinfektion unterschieden werden kann, es sei denn, es liegen die Resultate einer HPV-Typisierung zum Zeitpunkt der Konisation und bei der Nachkontrolle vor (379). Werden bei der Nachkontrolle HPV-Typen gefunden, die zuvor nicht nachweisbar waren, spricht dies für eine Reinfektion.

Von grosser praktischer Bedeutung in Bezug auf das Langzeitrisiko für CIN bei Status nach Konisation sind zwei Publikationen von Strander et al (515, 516). In der einen Studie wiesen die Autoren (516)

nach, dass Frauen nach Therapie wegen CIN2+ ein hohes Risiko haben, erneut CIN2+ zu entwickeln, auch wenn bei diesen Frauen innerhalb von 2 Jahren postoperativ 1 oder 2 negative HR HPV-Tests vorliegen. Mit einer zweiten Studie gelangten die Autoren (515) zum Schluss, dass Frauen mit behandeltem CIN, unabhängig von deren Alter, während mehr als 25 Jahren ein erhöhtes Risiko haben, ein invasives Zervixkarzinom zu entwickeln, was zu regelmässigen Kontrollen während mindestens diesem Zeitintervall verpflichtet. Ebenfalls unterschiedlich beantwortet wird in der Literatur die Frage nach der geeignetsten Methode der Nachkontrolle nach Konisation. Zur Verfügung stehen Kolposkopie, Zytologie, HPV-Test oder deren Kombinationen. Der Kolposkopie als Zusatz zur Zytologie wird kein (188) oder ein nur geringer (179) Nutzen in der frühzeitigen Detektion einer erneuten CIN attestiert. Die alleinige Zytologie wird befürwortet (101, 188) oder als ungenügend (379) eingestuft. In Kombination mit dem HR HPV-Test wird auch empfohlen, anstelle der Zytologie eine endozervikale Curettage vorzunehmen (310). Die zentrale Position unter den Methoden zur Nachkontrolle nach Konisation nimmt der HR HPV-Test ein, wobei vor allem dessen hoher NPV, der bis gegen 100% geht, hervorgehoben wird (32, 51, 101, 246, 363, 379, 541). Auch dessen Sensitivität ist mit 90-96% hoch (106, 379). Der PPV erreicht 66.7%, lässt sich aber in Kombination mit der Zytologie auf 84% erhöhen (541). Dem alleinigen HR HPV-Test wird aber ein nur begrenzter Nutzen zugesprochen (516). Die meisten Autoren (32, 51, 101, 106, 121, 170, 310, 379, 450, 541, 582, 589) sprechen sich deshalb für die Kombination von LBC und HR HC2-Test aus. Für dieses Konzept sprechen auch die Daten der von Zielinski et al (195) durchgeführten Metaanalyse, die 11 Studien aus den Jahren 1996-2003 umfasst und die Parameter Zytologie, histomorphologischer Status des Resektionsrandes und HR HPV-Test berücksichtigt. Diese Metaanalyse zeigt, dass die Kombination von Zytologie und HR HPV-Test die Sensitivität in der Detektion von persistierender und rezidivierender CIN ebenso erhöht wie den NPV, der diejenigen Frauen identifiziert, welche ein nur geringes oder sogar fehlendes Risiko für Persistenz oder Rezidiv von CIN aufweisen. Die Kombination von Zytologie und HR HPV-Test ist effektiver als ein Test allein und auch effektiver als der Einbezug des histomorphologischen Status des Resektionsrandes. Der Stellenwert der Zytologie aus dem Kolpotomiebereich nach Hysterektomie wegen CIN und nachgewiesener HPV-Infektion wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt, einerseits wird der V-Pap wie in der Praxis üblich befürwortet (58), andererseits dessen Stellenwert in Bezug auf die Detektion von CIN2+ in Zweifel gezogen (542, 555).

VIII SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aus der eigenen Untersuchung und Angaben aus der Literatur ergeben sich auf die eingangs gestellten Fragen (III, Fragestellung) die folgenden Antworten. Weil die Fragen teilweise ineinander übergreifen, lassen sich die Antworten nicht streng voneinander trennen.

1. Wie gut korrelieren die zytologischen Befunde mit den histologischen Diagnosen kolposkopisch gesteuerter Biopsien?

In der eigenen Untersuchung detektierten die zytologischen Resultate iPapIIID+ 70.4% und iHSIL 81.8% der mit kolposkopisch gesteuerter Biopsie histologisch nachgewiesenen CIN2+.

In der Prävention des Zervixkarzinoms gilt die Kolposkopie als Ergänzung zur Zytologie, und die Histologie der kolposkopisch gesteuerten Biopsie gilt als Goldstandard, an dem sich die Zuverlässigkeit der Kolposkopie messen muss. Das Ziel der Kolposkopie besteht darin, nicht notwendige Konisationen zu vermeiden, doch gewährt die Kolposkopie methodeimmanent keine absolute Sicherheit. Erfahrene Kolposkopiker stimmen in der Interpretation kolposkopischer Befunde in wenig über 50% der Fälle und in der Wahl der geeigneten Biopsiestelle in 77% der Fälle überein.

In der Literatur wird eine Rate richtig-positiver kolposkopischer Befunde in der Detektion von histologisch CIN2+ von 59-69%, eine Rate falsch-positiver Befunde von gegen 90% und eine Rate falsch-negativer Befunde von 20-55% gefunden. Damit ist die Kolposkopie nicht wesentlich reproduzierbarer als ein konventioneller Zytologiebefund, dessen Sensitivität 50-60% erreicht. Aus diesen Gründen wird die Kolposkopie als Standardmethode in der Detektion zervikaler Epitheldysplasien mehrfach angezweifelt. Denkbar ist, dass die Kolposkopie mit zunehmender Verbreitung der HPV-Diagnostik an Bedeutung verlieren wird.

2. Wie gut korrelieren die zytologischen Befunde mit den histologischen Diagnosen von Konisaten?

Die eigene Untersuchung zeigte, dass – unabhängig vom gewählten Klassifikationssystem – der zytologische Befund, unter der Bedingung eines Cutoff PapIIID+, CIN2+ oder HSIL, 91.5-98.4% der histologischen Diagnosen von Konisaten korrekt voraussagte. Dabei erwiesen sich die TBS2001-Nomenklatur und die CIN-Nomenklatur gegenüber der MünchenII-Nomenklatur als überlegen. Nur je 1.6% der HSIL-Zytologien bzw. der CIN2+Zytologien überschätzten die histologische Diagnose der Konisate.

In der Literatur erreicht die konventionelle Zytologie in der Detektion von histologisch CIN2+ im Konisat eine Sensitivität von 30-87%, eine Spezifität von 86-100% sowie eine Rate falsch-negativer Resultate von 8.7% bezüglich histologisch CIN2+ und von bis 23% bezüglich histologisch ICC. Diese Daten zeigen eine grosse Streubreite, wobei in manchen Publikationen zwischen konventioneller Zytologie und LBC nicht unterschieden wird. Findet sich zwischen zytologischem Befund und histologischer Diagnose eine Diskrepanz, die mit 11% angegeben wird, liegt meist ein Entnahmefehler und nur selten ein Interpretationsfehler zugrunde. Von Bedeutung ist, auch minimale zytologische Anomalien (ASC-US) als richtungsweisend zu würdigen.

3. Wie gut korrelieren die Histologien kolposkopisch gesteuerter Biopsien mit den Histologien der Konisate?

In der eigenen Untersuchung erfassten die kolposkopisch gesteuerten Biopsien mit der histologischen Diagnose CIN2+ 83.3% der CIN2+Histologien der Konisate. Dies erklärt sich mit der methodenimmanenten Problematik der Kolposkopie (vgl. Frage 1). Auch erfahrene Kolposkopiker, denen Photographien von kolposkopischen Befunden vorgelegt werden, wählen auf einem Viertel dieser Bilder eine andere Biopsiestelle aus. Dies erklärt, dass die Biopsie, bei der Gewebe an einer aus Sicht des Untersuchers verdächtigen Stelle entnommen wird, unter Umständen zu einer anderen histologischen Diagnose führt als die Konisation, bei der der resezierte Konus in Serienschnitten aufgearbeitet wird.

4. Ist die Klassierung zytologischer Befunde nach Papanicolaou oder die deskriptive Differentialzytologie MünchenII oder Bethesda2001 (TBS2001) für die Praxis verständlicher und einfacher umzusetzen?

Die Nomenklaturen MünchenII und TBS2001 erlauben – im Gegensatz zur Pap-Nomenklatur – einen Rückschluss auf die zu erwartende Histologie und sind damit richtungsweisend für die therapeutischen Konsequenzen. Nachgewiesen ist, dass es mittels Zytologie nur eingeschränkt möglich ist, zwischen nachfolgend histologisch bestätigter CIN2 und CIN3 zu unterscheiden, weshalb TBS2001 eine dichotome Teilung der zytologischen Befunde SIL in LSIL und HSIL vornimmt. LSIL bezeichnet Veränderungen der Plattenepithelien, die HPV-assoziiert sind und an Koilozytose und leichter Dysplasie (CIN1) erkennbar sind, während HSIL hochgradige Vorstufen (CIN2/3) des invasiven Zervixkarzinoms identifiziert. Daraus lassen sich praktische Konsequenzen ableiten. Dabei dürfen an die Zytologie als Screeningtest keine unrealistischen Anforderungen gestellt werden. So liegen dem zytologischen Befund HSIL in 70-75% der Fälle histologisch CIN2/3 und in 1-2% ein Plattenepithelkarzinom zugrunde, aber auch beim zytologischen Befund LSIL werden bei weiterer Abklärung in 7-30% der Fälle CIN2/3 und in 0.3% ein Karzinom nachgewiesen. Gründe dafür liegen in der Entnahme der Abstriche und seltener in der Interpretation der Befunde. In der Praxis hat sich in der Laufzeit der eigenen Untersuchung das Klassifikationssystem TBS2001 durchgesetzt und bewährt. Beim MünchenII-System liegt die Grenze zwischen CIN2 und CIN3, d.h. die Indikation zur Konisation wird erst ab CIN3 gestellt mit dem Ziel, eine Übertherapie durch Konisation zu vermeiden.

5. Welche praktische Konsequenzen können aus der HPV-Diagnostik abgeleitet werden?

In der eigenen Untersuchung erreichte der HPV-Test in Bezug auf den histologischen Nachweis von CIN2+ eine Sensitivität von 89.4% und einen PPV von 86.6% bei einer Rate falsch-negativer Tests von 1.1%. Von den HSIL-Zytologien waren 77.3% HR HPV-positiv und nur 3.7% -negativ. Auffällig war, dass im iPap überwiegend 1 HR HPV-Typ (68.2%) oder 2 HR HPV-Typen (25%) und nur selten 3 oder ≥ 4 HR HPV-Typen (2.3%) nachweisbar waren. Bei 24.4% dieser Zytologien fanden sich LR HPV-Typen. Weiter fiel auf, dass in 65.6% der iHSIL-Zytologien HR HPV 16 oder 18, jedoch in keinem Präparat HR HPV 16 und 18 nachweisbar waren. Andere HR HPV-Typen (ausser HPV 16, 18) wurden in 34.4% dieser iHSIL-Zytologien gefunden. Aber auch 22.7% der iLSIL-Zytologien wurden positiv auf HR HPV getestet, was übereinstimmt mit der Erkenntnis, dass der Nachweis von nur LR HPV-Typen in der Zytologie CIN2+ im Konisat nicht ausschliesst.

In der Literatur wird der HPV-Test im Screening als additiver Test zur Zytologie vorgeschlagen, weil die Kombination dieser beiden Tests in der Detektion von CIN2+ eine Sensitivität von 89-100%, eine Spezifität von 90-95.2% und einen NPV von gegen 100% erreicht. Dies hat für die Dauer von bis zu 5 Jahren Gültigkeit, was erlaubt, die Screening-Intervalle auf 3 Jahre auszudehnen. Die ALT-Studie begrenzt die Empfehlung der kombinierten Anwendung von Zytologie und HPV-Test auf Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren und den HPV-Test zur Triage von ASC-US unabhängig vom Alter der Frau. Geeignet ist der HR HC2-Test als Gruppentest, eine Genotypisierung dagegen ist nicht notwendig; für die Triage von ASC-H ist der HR HC2-Test wegen der hohen HR HPV-Prävalenz bei ASC-H von 86% nicht geeignet. Die HART-Studie empfiehlt, im primären Screening von Frauen im Alter von ≥ 30 Jahren zunächst den HPV-Test wegen dessen hoher Sensitivität (97.1%) einzusetzen und nur bei HR HPV-positiven Frauen die Zytologie nachzuholen und damit deren hohe Spezifität (95.8%) auszunutzen. Ein Vorteil des HR HPV-Tests gegenüber der Zytologie ist dessen Sensitivität in der Detektion von CIN2+, die vom Alter der Patientin unabhängig ist.

Falsch-negative HR HPV-Tests sind aber bekannt und erreichten in der eigenen Untersuchung im iPap 11.7% und im rPap 5.8%. In der Literatur wird die Rate falsch-negativer HR HPV-Tests mit 0.24-4.5% angegeben, in einzelnen Studien bis 18.2%. Dies wird einem Mangel an Zellen zugeschrieben, wodurch der Cutoff von 1.0 pg HPV-DNA/ml nicht erreicht wird. Solche falsch-negativen HR HPV-Tests sprechen gegen Screening-Programme, die initial den HR HPV-Test empfehlen unter Verzicht auf die Zytologie.

Die Rate falsch-positiver HR HPV-Tests wird in der Literatur mit 8.3% angegeben und auf Kreuzreaktionen mit LR HPV-Typen zurückgeführt. Da es sich dabei um Daten aus grossangelegten Screening-Programmen handelt, ist ein Vergleich mit dem eigenen selektionierten Patientengut nicht zulässig. Einigkeit besteht darin, den HR HPV-Test additiv zur Zytologie in der Nachkontrolle der Patientinnen nach Konisation einzusetzen.

6. Ist es bei Fehlen eines kolposkopischen Portiobefundes zulässig, die Konisation allein aufgrund des zytologischen Befundes vorzunehmen, oder führt dies zur Übertherapie einzelner Patientinnen?

In der eigenen Untersuchung zeigten bei rezidivierend iPapIII 73%, bei rezidivierend iPapIIID 84% und bei einmal iPapIV 98% der Konisate CIN2+. Bei 11.2% dieser zytologischen Befunde liess sich keine oder nur eine leichte Dysplasie nachweisen.

In der Literatur sind die Ansichten darüber, ob die Kolposkopie als integraler Bestandteil der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung vorzunehmen ist oder nur bei abnormem zytologischem Resultat nachzuholen ist, ebenso geteilt wie die Meinungen darüber, ob die kolposkopisch gesteuerte Biopsie der Konisation als obligat voranzustellen ist. Sicher ist, dass die erweiterte Kolposkopie in Europa nicht mit der gleichen Konsequenz durchgeführt wird wie in den USA, unter Berufung auf die Sensitivität der Kolposkopie in der Detektion von CIN2+, die mit ca. 70% angegeben wird. Bekannt ist auch, dass die Kolposkopie nur konklusiv sein kann, wenn die gesamte Transformationszone überblickbar ist, und dass etwa 15% der CIN endozervikal liegen und damit in der Kolposkopie nicht erfasst werden. Aus diesen Gründen erachten mehrere Autoren die Konisation ohne vorgängige Kolposkopie und kolposkopisch gesteuerte Biopsie als zulässig und sogar indiziert bei rezidivierend PapIIID über 2 Jahre, Übergang von PapIIID in PapIVa bei Kontrolle und bei allen Befunden ab PapIVa.

7. Welchen Stellenwert hat die wiederholte Zytologie zum Zeitpunkt der Konisation (repeat Pap, rPap) im Vergleich zur Zytologie vor der Konisation (initial Pap, iPap)?

Ein Vergleich der eigenen Daten mit Angaben in der Literatur sind nur bedingt möglich, weil in der Literatur die wiederholte Zytologie (colposcopic smear, CS) anlässlich der Kolposkopie, in der eigenen Untersuchung (repeat Pap, rPap) jedoch anlässlich der Konisation abgenommen wurde. Fest steht, dass der Nutzen einer wiederholten Zytologie nur dann als positiv gewertet werden kann, wenn die Epithelläsion, die der CS bzw. der rPap anzeigen, eine fortgeschrittenere ist als jene, welche der iPap und die Histologie der Biopsie bzw. der iPap und die Histologie des Konisates anzeigen. Nur unter dieser Voraussetzung übt die wiederholte Zytologie Einfluss auf das praktische Prozedere bei der betroffenen Patientin aus. In der eigenen Untersuchung traf dies auf eine (1/22, 4.5%) Patientin zu. In der Literatur beeinflusst der CS nur bei 1.1-2% der Patientinnen das praktische Vorgehen. Kritisch ist, dass ein falsch-negatives Resultat des CS falsche Sicherheit vermitteln kann, was beim rPap entfällt, weil in jedem Fall direkt anschliessend die Konisation durchgeführt wird. Es fällt auf, dass der iPap und der CS bzw. rPap den Schweregrad der zervikalen Läsion mit gleicher Häufigkeit unterschätzen und in der Literatur die Rate falsch-negativer Zytologien der CS deutlich höher angegeben wird als diejenige des RS (referral smear, entsprechend dem iPap der eigenen Untersuchung), was auf die besonders sorgfältige Abstrichentnahme bei der Kolposkopie zurückgeführt wird. Somit liefert die anlässlich der Kolposkopie bzw. Konisation wiederholte Zytologie nur unbedeutende Informationen zum Krankheitsprozess und ist deshalb auch aus ökonomischen Gründen abzulehnen.

8. Wie erklären sich Diskrepanzen zwischen zytologischem Befund und histologischer Diagnose am Konisat?

In der eigenen Untersuchung bestand bei 23 Patientinnen eine Diskrepanz zwischen dem zytologischen Befund und der histologischen Diagnose am Konisat. Werden nur die CIN2+-Histologien berücksichtigt, so fällt auf, dass die zytologischen Resultate des rPap denjenigen des iPap nicht überlegen waren und diese beiden Zytologien bei den diskrepanten Fällen rund die Hälfte der histologischen Diagnosen unterbewerteten, keine histologische Diagnose überbewerteten und keine falsch-positiven oder falsch-negativen Resultate vorlagen. Dies bedeutet, dass der iPap und der rPap mit gleicher Häufigkeit den Schweregrad der zervikalen Läsion unterschätzten.

Die Zervixzytologie ist nicht ein diagnostischer Test, sondern ein Screeningtest, der die Aufgabe hat, in Screeningprogrammen Frauen mit höhergradiger CIN (CIN2/3) zu erfassen. Die Fähigkeit der Zytologie, diese Frauen herauszufiltern, d.h. die Sensitivität der Zytologie, wird in der Literatur mit 33.8-99% angegeben. Je höher aber die Sensitivität eines Screeningtests ist, umso mehr falsch-positive Befunde ergibt er, d.h. umso mehr Frauen mit positiver Zytologie sind dysplasiefrei. Die Spezifität der Zytologie erreicht 91-98.9%. Diese hohe Spezifität der Zytologie bezeichnet deren Sicherheit, Frauen mit CIN2/3 zu erfassen. Doch es gibt Frauen mit CIN2/3, deren zytologisches Resultat nicht alle Kriterien für die zytologische Beurteilung HSIL erfüllt, d.h. Frauen mit falsch-negativer Zytologie. Dies erklärt die Diskrepanzen zwischen dem zytologischen Befund und der histologischen Diagnose. Die Rate solcher Diskrepanzen zwischen Zytologie und Histologie einer Zervixbiopsie oder endozervikalen Curettage wird mit 11% angegeben, wobei ursächlich meistens Entnahmefehler eruiert werden können. In retrospektiven Studien an Frauen mit initial normaler Zytologie und späterer Erkrankung

an CIN2+ zeigte die Reevaluation bei 29-80% dieser Zytologien abnorme Zellen, die dem initialen Screening entgangen waren.

9. Welche prognostische Bedeutung hat der histomorphologische Status des Resektionsrandes des Konisates?

Das Ziel der Konisation ist die Eradikation sowohl der zervikalen Dysplasie als auch der HPV-Infektion.

In der eigenen Untersuchung zeigten 88.6% der Konisate histologisch einen CIN-freien Resektionsrand (R0, RM-). Bei 11.4% der Konisate war der Resektionsrand von CIN betroffen (R1, RM+), bei 10 dieser Konisate der endozervikale Resektionsrand. 81.5% der präoperativen Zervixzytologien (rPap) waren HR HPV-positiv, und bei 86.9% dieser Fälle erfolgte eine R0-Resektion, bei 13.1% eine R1-Resektion. Das bedeutet, dass bei letzteren Patientinnen die HR HPV-Infektion in der konisierten, in situ verbleibenden Zervix persistierte mit dem Risiko des Rezidivs der CIN.

In der Literatur ist die Diagnose ‚CIN-freier Resektionsrand‘ nicht einheitlich definiert.

Die Rate positiver, d.h. histologisch von CIN betroffener Resektionsränder wird nach Messerkonisation mit 16.2-41%, nach LEEP mit 18.1-59.5% angegeben. Die Eliminationsrate von CIN wird nach Messerkonisation auf 59-83.3%, nach LEEP auf 40.5-81.9% beziffert, und die Rate der Elimination der HPV-Infektion liegt bei 48.6-92%. Dabei erweist sich in Bezug auf diese Eliminationsraten keine Konisationsmethode als eindeutig überlegen. Der histomorphologische Status des Resektionsrandes korreliert aber – unabhängig von der Konisationsmethode – mit der Versagerquote der Konisation in Bezug auf die Eradikation von CIN2+, die insgesamt mit 5-25%, bei CIN-freiem Resektionsrand mit 1.9-9% und bei CIN-betroffenem Resektionsrand dagegen mit 16.5-50% angegeben wird.

10. Führt die Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnahrt gehäuft zu Komplikationen?

In der eigenen Untersuchung wurden 87.7% der Konisationen als Messerkonisation, davon 66.2% mit modifizierter Sturmdorfnahrt und 33.8% mit offener Wundbehandlung, ausgeführt. Von den Messerkonisationen mit modifizierter Sturmdorfnahrt erfolgten 87%, von denjenigen mit offener Wundbehandlung 54.2% ambulant. Die Rate an gynäkologischen Komplikationen nach Messerkonisation betrug 1.4%, und bei diesen Komplikationen handelte es sich um späte Nachblutungen nach Messerkonisationen mit offener Wundbehandlung, während bei Messerkonisationen mit modifizierter Sturmdorfnahrt keine intra- und postoperativen Komplikationen beobachtet wurden.

In der Literatur wird die Rate an intra- und postoperativen gynäkologischen Komplikationen mit ca. 9% angegeben, wobei postoperative Blutungen im Vordergrund stehen. In Bezug auf die Morbidität der Konisation erweist sich keine der angewandten Konisationstechniken (Messerkonisation, LEEP/LLETZ) zur Behandlung von CIN als eindeutig überlegen. Dies gilt auch für die postoperative kolposkopische Beurteilbarkeit der Transformationszone und die Inzidenz von Zervikalkanalstenosen. Diesbezüglich bewährt hat sich die auch in der eigenen Untersuchung überwiegend angewandte Messerkonisation mit modifizierter Sturmdorfnahrt, welche einen sekundären Zervikalkanal formiert, ohne das Portioepithel einzustülpen. Die klassische Sturmdorfnahrt hingegen gilt als obsolet, weil dadurch

der Übergang der Transformationszone zum normalen Epithel nach intrazervikal eingestülpt wird und sich damit der Beurteilbarkeit entzieht.

11. Hat die Konisation einen negativen Einfluss auf den Verlauf nachfolgender Schwangerschaften und Geburten?

In der eigenen Untersuchung wurden 15 Schwangerschaften nach Konisation beobachtet. Drei Konisationen erfolgten während der Schwangerschaft, wobei gleichzeitig eine Cerclage nach McDonald angelegt wurde. Bei 14 Patientinnen war der Schwangerschaftsverlauf komplikationslos, und 13 Patientinnen erreichten ein Gestationsalter von ≥ 37 Wochen. Zwei Sectiones caesareae wurden vor dem errechneten Geburtstermin durchgeführt, davon eine in der 34. Woche wegen vorzeitiger Plazentalösung und eine in der 37. Woche wegen pathologischem CTG. Insgesamt erfolgte die Geburt bei 9 Patientinnen per Sectio caesarea, bei 5 spontan und bei einer vaginal-operativ. Geburtshilfliche Komplikationen in Assoziation zum Status nach Konisation wurden keine beobachtet. Kein Neugeborenes musste auf die Abteilung für Neonatologie verlegt werden.

In der Literatur unterscheiden sich die drei Konisationstechniken (Messerkonisation, LEEP/LLETZ, Laserkonisation) in Bezug auf geburtshilfliche Risiken nicht nennenswert. Die Frage, ob die vertikale Höhe des Konisates einen signifikanten Einfluss auf die Rate an Frühgeburten und PROM ausübt, wird kontrovers diskutiert.

12. Ist die Konisation eine effiziente Methode zur Sanierung zervikaler Epitheldysplasien?

In der eigenen Untersuchung wurden 20 Patientinnen aufgrund der Histologie der Konisate und unter Berücksichtigung eines allfälligen Kinderwunsches und der persönlichen Präferenz im Anschluss an die Konisation primär reoperiert, davon 18 hysterektomiert und 2 rekonisiert. Sekundär, aufgrund von Befunden der Nachkontrolle, wurden 2 weitere Hysterektomien und eine Rekonisation durchgeführt. Bei der ersten Nachkontrolle 3-6 Monate nach Konisation zeigten 95.5% der Patientinnen mit R0-resezierter CIN2+ und auch 93.8% der Patientinnen mit R1-resezierter CIN2+ ein unauffälliges zytologisches Resultat. Wurde zusätzlich zum histomorphologischen Status des Resektionsrandes die HR HPV-Diagnostik miteinbezogen, liess sich nachweisen, dass nach R0-Resektionen mit negativem HR HPV-Test mit einem unauffälligen zytologischen Resultat gerechnet werden darf, was für R0-Resektionen mit positivem HR HPV-Test nicht zutrifft. Dies belegt, dass der histologische Nachweis einer R0-Resektion in Bezug auf das Rezidivrisiko nicht zwangsläufig bedeutet, dass auch der entscheidende Risikofaktor für Dysplasie, die HPV-Infektion, eliminiert ist.

In der Literatur wird die Rezidivrate nach organerhaltender Therapie von CIN – ohne Berücksichtigung der Histologie des Resektionsrandes – nach Messerkonisation oder LEEP/LLETZ mit 1.9-39% angegeben. Nach anderen Angaben liegt die Rezidivrate im Falle eines von CIN betroffenen Resektionsrandes bei 16.5-50% und im Falle eines CIN-freien Resektionsrandes bei 1.9-15%. Eine Literaturübersicht ergab noch divergentere Rezidivraten nach R1-Resektionen von 6.9-84.8% und nach R0-Resektionen von 0.3-23%. Von Bedeutung ist, dass trotz R0-Resektion des Konisates Rezidive beobachtet wurden. Dies spricht dafür, die HPV-Diagnostik als weiteren Prädiktor für residuelle/rezidivierende CIN in die Nachkontrolle miteinzubeziehen, wobei es mit zunehmender Dauer der Nachkontrolle immer schwieriger wird, zwischen residueller/rezidivierender CIN und durch HR HPV-Reinfektion induzierte CIN zu unterscheiden.

13. Welche Bedeutung kommt der Kontrolle der Patientin bei Status nach Konisation zu?

Die Antwort auf diese Frage lässt sich nicht streng von der Antwort auf die vorangehende Frage 12 trennen. Der Sinn der Nachkontrolle von Patientinnen nach Konisation besteht darin, Rezidive und Residuen von CIN möglichst frühzeitig zu erfassen. Die meisten Rezidive treten innerhalb von 2-3 Jahren nach Konisation auf. Die erforderliche Dauer der Nachkontrolle wird in der Literatur nicht festgelegt, wird aber bis 25 Jahre empfohlen. Die durchschnittliche Dauer der Nachkontrolle betrug in der eigenen Untersuchung 16.3 Monate (3-45 Monate). Die meisten Studien werden nach 2 Jahren abgebrochen, weil mit zunehmender Dauer der Nachkontrolle HR HPV-Reinfektionen nicht auszuschliessen sind. Als beste Methode zur Nachkontrolle von Frauen nach Konisation wegen CIN2+ wird einheitlich die Kombination von Zytologie und HR HPV-Test genannt. Diese Kombination erreicht eine Sensitivität von 96%, und für den Fall, dass beide Tests negativ sind, resultiert ein NPV von bis zu 99% für das Vorliegen von CIN2+. Der HR HPV-Test allein erreicht eine Sensitivität von 90-96%, die damit deutlich höher ist als die Sensitivität der alleinigen Zytologie. Im Gegensatz zum anerkannten additiven HR HPV-Test wird die Kolposkopie in der Nachkontrolle in Frage gestellt. Von grosser Bedeutung ist, insbesondere Patientinnen mit positivem HR HPV-Test in der Nachkontrolle – unabhängig vom histomorphologischen Status des Resektionsrandes des Konisates – in engmaschiger Kontrolle zu behalten.

IX LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol.* Jul 2003;90(1):137-144.
- 2 ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov 2003;83(2):237-247.
- 3 Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA, McLachlin CM. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer.* Feb 25 1998;84(1):5-10.
- 4 Allen KA, Zaleski S, Cohen MB. Review of negative Papanicolaou tests. Is the retrospective 5-year review necessary? *Am J Clin Pathol.* Jan 1994;101(1):19-21.
- 5 Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol.* Nov 2006;103(2):631-636.
- 6 Altekruze SF, Lacey JV, Jr., Brinton LA, et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2003;188(3):657-663.
- 7 Alvarez R, Wright T. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol.* Feb 2007;104(2):281-289.
- 8 American Cancer Society. Cancer facts & figures 2006. Available from URL: <http://www.cancer.org/>. Accessed Apr 5 2006.
- 9 Andersson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvard C, Wilander E. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. *Eur J Cancer.* Jan 2001;37(2):246-250.
- 10 Andersson-Ellstrom A, Seidal T, Grannas M, Hagmar B. The pap-smear history of women with invasive cervical squamous carcinoma. A case-control study from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Mar 2000;79(3):221-226.
- 11 Anon. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press. IARC Handbooks of Cancer Prevention, 2005.
- 12 Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* Mar 15 2006;118(6):1481-1495.
- 13 Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie (Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe). Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie bei Erkrankungen des unteren Genitaltraktes der Frau. Richtlinien Stand Juli 2008.
- 14 Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Jan 2008;111(1):167-177.
- 15 Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* Feb 18 2004;96(4):280-293.
- 16 Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol.* Dec 2005;99(3 Suppl 1):S7-11.
- 17 Arbyn M, Sasieni P, Meijer C, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine.* Aug 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.

- 18 Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol.* Feb 1998;51(2):96-103.
- 19 Arends MJ, Donaldson YK, Duvall E, Wyllie AH, Bird CC. Human papillomavirus type 18 associates with more advanced cervical neoplasia than human papillomavirus type 16. *Hum Pathol.* Apr 1993;24(4):432-437.
- 20 ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2003;188(6):1393-1400.
- 21 ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1383-1392.
- 22 Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1999;43(1):81-85.
- 23 Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* Mar 2000;92(5):397-402.
- 24 Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1998;42(1):178-184.
- 25 Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol.* Jun 1999;73(3):348-353.
- 26 Baer A, Kiviat NB, Kulasingam S, Mao C, Kuypers J, Koutsky LA. Liquid-based Papanicolaou smears without a transformation zone component: should clinicians worry? *Obstet Gynecol.* Jun 2002;99(6):1053-1059.
- 27 Bajardi F. Colposcopic findings and their histologic correlates. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Feb 1984;44(2):84-86.
- 28 Baker JJ. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: a comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol.* Sep 2002;27(3):185-188.
- 29 Baltzer J. Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. *Gynäkologe.* 1999;32:261-272.
- 30 Baltzer J, Meerpohl HG, Bahnsen J. *Praxis der Frauenheilkunde Bd. II. Praxis der gynäkologischen Onkologie.* Vol 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
- 31 Bancher-Todesca D, Obermair A, Zeisler H, Prainsack D, Gitson G, Reinthaller A. Management unvollständig entfernter Läsionen nach Schlingenkonisation. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1997;57:458-462.
- 32 Bar-Am A, Gamzu R, Levin I, Fainaru O, Niv J, Almog B. Follow-up by combined cytology and human papillomavirus testing for patients post-cone biopsy: results of a long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* Oct 2003;91(1):149-153.
- 33 Barron BA, Cahill MC, Richart RM. A statistical model of the natural history of cervical neoplastic disease: the duration of carcinoma in situ. *Gynecol Oncol.* Apr 1978;6(2):196-205.
- 34 Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* Nov 2001;83(2):439-444.
- 35 Bender HG (Hrsg). *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Bd. 11. Spezielle gynäkologische Onkologie I.* Vol 4. Auflage. München Jena: Urban & Fischer Verlag; 2001.
- 36 Bentz JS, Rowe LR, Gopez EV, Marshall CJ. The unsatisfactory ThinPrep Pap Test: missed opportunity for disease detection? *Am J Clin Pathol.* Mar 2002;117(3):457-463.

- 37 Bergeron C, Bishop J, Lemarie A, et al. Accuracy of thin-layer cytology in patients undergoing cervical cone biopsy. *Acta Cytol.* Jul-Aug 2001;45(4):519-524.
- 38 Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, Cassonnet P, Orth G. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol.* Jun 2000;95(6 Pt 1):821-827.
- 39 Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. *Br J Cancer.* Sep 1999;81(1):159-166.
- 40 Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 2001;185(2):308-317.
- 41 Berrington de Gonzalez A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* Feb 15 2007; 120(4): 885-891
- 42 Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer.* May 4 2004;90(9):1787-1791.
- 43 Bertelsen B, Tande T, Sandvei R, Hartveit F. Laser conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3: free resection margins indicative of lesion-free survival. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jan 1999;78(1):54-59.
- 44 Bibbo M, Klump WJ, DeCecco J, Kovatich AJ. Procedure for immunocytochemical detection of P16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens. *Acta Cytol.* Jan-Feb 2002;46(1):25-29.
- 45 Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *Lancet.* Jul 28 1990;336(8709):229-231.
- 46 Birner P, Schindl M, Stani J, et al. Hybrid capture based human papillomavirus typing in cervical screening compared to cytology and histology. *Wien Klin Wochenschr.* Sep 15 2000;112(17):761-766.
- 47 Biscotti CV, O'Brien DL, Gero MA, Gramlich TL, Kennedy AW, Easley KA. Thin-layer Pap test vs. conventional Pap smear. Analysis of 400 split samples. *J Reprod Med.* Jan 2002;47(1):9-13.
- 48 Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, et al. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears. Including initial biopsy results. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1998;42(1):189-197.
- 49 Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* Dec 10 2003;107(5):804-810.
- 50 Bocking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma. *Cancer.* Feb 25 2004;102(1):41-54.
- 51 Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Kimberger O, Denk C, Grunberger W. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis. *Anticancer Res.* Nov-Dec 2002;22(6B):3733-3736.
- 52 Böhmer G, Petry KU, Iftner T, et al. Detection of human papillomavirus DNA using hybrid capture does not allow sufficient triaging of recurrent atypical pap smear classified as Pap III D. *Zentralbl Gynakol.* Feb 2002;124(2):111-115.
- 53 Böhmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2003;189(1):118-120.

- 54 Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J, et al. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol*. Feb 1999;72(2):199-201.
- 55 Bollmann M, Varnai AD, Griefingholt H, et al. Predicting treatment outcome in cervical diseases using liquid-based cytology, dynamic HPV genotyping and DNA cytometry. *Anticancer Res*. Mar-Apr 2006;26(2B):1439-1446.
- 56 Bollmann R, Mehes G, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Aberrant, highly hyperdiploid cells in human papillomavirus-positive, abnormal cytologic samples are associated with progressive lesions of the uterine cervix. *Cancer*. Apr 25 2005;105(2):96-100.
- 57 Bollmann R, Mehes G, Torka R, Speich N, Schmitt C, Bollmann M. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance: human papillomavirus typing and DNA ploidy analysis from liquid-based cytologic samples. *Cancer*. Apr 25 2003;99(2):113-117.
- 58 Bonne W. Guide to genital HPV diseases and prevention.: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.
- 59 Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer*. Dec 10 2002;102(5):519-525.
- 60 Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):3-13.
- 61 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. Apr 2002;55(4):244-265.
- 62 Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. Jun 7 1995;87(11):796-802.
- 63 Bosch FX, Rohan T, Schneider A, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol*. Mar 2001;54(3):163-175.
- 64 Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. Mar 2005;16(3):481-488.
- 65 Boyle P, Leon ME, Maisonneuve P, Autier P. Cancer control in women. Update 2003. *Int J Gynaecol Obstet*. Oct 2003;83 Suppl 1:179-202.
- 66 Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Sep 2005;14(9):2191-2199.
- 67 Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. Jan 2002;38(1):99-166.
- 68 Brinton LA. Epidemiology of cervical cancer-overview. *IARC Sci Publ*. 1992(119):3-23.
- 69 Brisson J, Bairati I, Morin C, et al. Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix. *J Infect Dis*. Apr 1996;173(4):794-799.
- 70 Bucher O. Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen. Vol 8. Auflage. Bern Stuttgart Wien: Medizinischer Verlag Hans Huber; 1973.
- 71 Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, et al. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer*. Jan 16 2006;94(1):171-175.
- 72 Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*. Mar 1 2005;113(6):1005-1009.

- 73 Bulkman NW, Bleeker MC, Berkhof J, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer*. Nov 1 2005;117(2):177-181.
- 74 Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer*. May 9 2005;92(9):1800-1802.
- 75 Buntinx F, Brouwers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ*. Nov 23 1996;313(7068):1285-1290.
- 76 Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/52-61.
- 77 Burghardt E, Holzer E. Treatment of carcinoma in situ: evaluation of 1609 cases. *Obstet Gynecol*. May 1980;55(5):539-545.
- 78 Burghardt E, Monaghan JM. Surgical treatment of CIN. Stuttgart: Thieme; 1993.
- 79 Burghardt E, Östör AG. Colposcopy, cervical pathology. Textbook and atlas. Vol 2nd ed. New York: Georg Thieme; 1991.
- 80 Burghardt E, Pickel H, Girardi F. Colposcopic terminology. Vol 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 1998.
- 81 Burghardt E, Pickel H, Girardi F. Technique of conization and the histologic processing of the cone. Stuttgart: Thieme; 1998.
- 82 Burghardt E, Winter R, Tamussino K, et al. Diagnosis and surgical treatment of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. Dec 1994;17(3):181-231.
- 83 Burghardt E (edit). Surgical Gynecologic Oncology. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1993.
- 84 Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Transm Dis*. Jul-Aug 1996;23(4):333-341.
- 85 Canfell K, Sitas F, Beral V. Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality. *Med J Aust*. Nov 6 2006;185(9):482-486.
- 86 Carozzi F, Cecchini S, Confortini M, et al. Role of P16(INK4a) expression in identifying CIN2 or more severe lesions among HPV-positive patients referred for colposcopy after abnormal cytology. *Cancer*. Apr 25 2006;108(2):119-123.
- 87 Carpenter AB, Davey DD. ThinPrep Pap Test: performance and biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer*. Jun 25 1999;87(3):105-112.
- 88 Castano-Almendral A, Beato M. [Early stages of squamous cell carcinoma of the cervix uteri. II. Histometric studies]. *Arch Gynakol*. 1968;205(4):428-451.
- 89 Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. Nov 2002;89(2):191-199.
- 90 Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. Mar 1 2006;98(5):303-315.
- 91 Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Oct 2001;10(10):1021-1027.
- 92 Castle PE, Sadorra M, Garcia F, Holladay EB, Kornegay J. Pilot study of a commercialized human papillomavirus (HPV) genotyping assay: comparison of HPV risk group to cytology and histology. *J Clin Microbiol*. Nov 2006;44(11):3915-3917.

- 93 Castle PE, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* Jun 1 2005;191(11):1808-1816.
- 94 Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst.* Jul 20 2005;97(14):1066-1071.
- 95 Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol.* May 2007;127(5):805-815.
- 96 Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer.* Nov 15 2002;95(10):2145-2151.
- 97 Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. ACOG technical bulletin number 183-August 1993. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov 1993;43(2):212-219.
- 98 Cervical cytology screening. ACOG practice bulletin number 109. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1409-1420.
- 99 Chacho MS, Mattie ME, Schwartz PE. Cytohistologic correlation rates between conventional Papanicolaou smears and ThinPrep cervical cytology: a comparison. *Cancer.* Jun 25 2003;99(3):135-140.
- 100 Chang DY, Cheng WF, Torng PL, Chen RJ, Huang SC. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecol Oncol.* Oct 1996;63(1):53-56.
- 101 Chao A, Lin CT, Hsueh S, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 2004;190(4):1046-1051.
- 102 Chatterjee R, Mandal B, Bandyopadhyay S. Detection of HPV DNA in cervical carcinomas by PCR and hybrid capture assay. *Indian J Pathol Microbiol.* Oct 2003;46(4):596-599.
- 103 Chaturvedi AK, Myers L, Hammons AF, et al. Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Oct 2005;14(10):2439-2445.
- 104 Chew G, Jandial L, Paraskevaidis E, Kitchener H. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* Nov 1999;9(6):487-490.
- 105 Christopherson WM, Nealon N, Gray LA, Sr. Noninvasive precursor lesions of adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. *Cancer.* Sep 1979;44(3):975-983.
- 106 Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol.* Jul 1997;66(1):108-113.
- 107 Cibas ES, Hong X, Crum CP, Feldman S. Age-specific detection of high risk HPV DNA in cytologically normal, computer-imaged ThinPrep Pap samples. *Gynecol Oncol.* Mar 2007;104(3):702-706.
- 108 Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer.* Jun 15 2001;84(12):1616-1623.
- 109 Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Hybrid Capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer.* Jul 1999;80(9):1306-1311.
- 110 Clavel C, Masure M, Putaud I, et al. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol.* Oct 1998;51(10):737-740.
- 111 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/26-34.

- 112 Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. Sep 17-23 2005;366(9490):991-998.
- 113 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. May 2005;14(5):1157-1164.
- 114 Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. Jan 13 2003;88(1):63-73.
- 115 Coglian V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. Apr 2005;6(4):204.
- 116 Colgan TJ, Percy ME, Suri M, Shier RM, Andrews DF, Lickrish GM. Human papillomavirus infection of morphologically normal cervical epithelium adjacent to squamous dysplasia and invasive carcinoma. *Hum Pathol*. Apr 1989;20(4):316-319.
- 117 Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP, et al. Conventional pap smear and liquid-based cervical cytology smear: comparison from the same patient. *Tumori*. Jul-Aug 2002;88(4):288-290.
- 118 Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol*. Nov 1997;67(2):162-165.
- 119 Corkill M, Knapp D, Martin J, Hutchinson ML. Specimen adequacy of ThinPrep sample preparations in a direct-to-vial study. *Acta Cytol*. Jan-Feb 1997;41(1):39-44.
- 120 Costa S, De Nuzzo M, Terzano P, et al. Factors associated with cone margin involvement in CIN patients undergoing conization-equivalent electrosurgical procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Jul 2000;79(7):586-592.
- 121 Costa S, De Simone P, Venturoli S, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol*. Aug 2003;90(2):358-365.
- 122 Costa S, Negri G, Sideri M, et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. Jul 2007;106(1):170-176.
- 123 Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 1995;172(3):946-954.
- 124 Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. Jun 2003;188(6):1406-1412.
- 125 Cox JT. Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal Papanicolaou test findings. *JAMA*. May 5 1999;281(17):1645-1647.
- 126 Cox T, Cuzick J. Eurogin 2006. Expert Consensus Report. Innovations in cervical cancer prevention. Science, practice and actions. Paris - April 24, 2006.
- 127 Cramer DW, Cutler SJ. Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 15 1974;118(4):443-460.
- 128 Cricca M, Morselli-Labate AM, Venturoli S, et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. *Gynecol Oncol*. Sep 2007;106(3):549-557.
- 129 Cricca M, Venturoli S, Morselli-Labate AM, et al. HPV DNA patterns and disease implications in the follow-up of patients treated for HPV16 high-grade carcinoma in situ. *J Med Virol*. Apr 2006;78(4):494-500.

- 130 Crum CP, Cibas ES, Lee KR. Pathology of Early Cervical Neoplasia. New York: Churchill Livingstone; 1997.
- 131 Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol*. Jan 2004;57(1):68-72.
- 132 Cuzick J, Beverley E, Ho L, et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*. Oct 1999;81(3):554-558.
- 133 Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. Sep 1 2006;119(5):1095-1101.
- 134 Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. Dec 6 2003;362(9399):1871-1876.
- 135 Cuzick J, Szarewski A, Terry G, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet*. Jun 17 1995;345(8964):1533-1536.
- 136 Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Human papillomavirus type 16 in cervical smears as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia [corrected]. *Lancet*. Apr 18 1992;339(8799):959-960.
- 137 Dallas PB, Flanagan JL, Nightingale BN, Morris BJ. Polymerase chain reaction for fast, nonradioactive detection of high- and low-risk papillomavirus types in routine cervical specimens and in biopsies. *J Med Virol*. Feb 1989;27(2):105-111.
- 138 Davey DD, Austin RM, Birdsong G, et al. ASCCP Patient Management Guidelines: Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indicators. *J Low Genit Tract Dis*. Jul 2002;6(3):195-199.
- 139 Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med*. Nov 2004;128(11):1224-1229.
- 140 Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet*. Jan 14 2006;367(9505):122-132.
- 141 de Cremoux P, Coste J, Sastre-Garau X, et al. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *Am J Clin Pathol*. Oct 2003;120(4):492-499.
- 142 de Roda Husman AM, Snijders PJ, Stel HV, van den Brule AJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Processing of long-stored archival cervical smears for human papillomavirus detection by the polymerase chain reaction. *Br J Cancer*. Aug 1995;72(2):412-417.
- 143 de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. Jun 20 2004;324(1):17-27.
- 144 de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, et al. Human papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities: results of a 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol*. Jan 1992;44(1):33-39.
- 145 Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*. Jul 1997;90(1):1-6.
- 146 Denny LA, Soeters R, Dehaeck K, Bloch B. Does colposcopically directed punch biopsy reduce the incidence of negative LLETZ? *Br J Obstet Gynaecol*. Jul 1995;102(7):545-548.
- 147 Deutsche Gesellschaft für Zytologie. Münchner Nomenklatur II. *Frauenarzt*. 1990;31:165.
- 148 Diaz-Rosario LA, Kabawat SE. Performance of a fluid-based, thin-layer papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med*. Sep 1999;123(9):817-821.

- 149 DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. Cervical cytopathology. An evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison. *Cancer*. Nov 15 1993;72(10):3002-3006.
- 150 Dillner J, Meijer CJ, von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2000(205):194-200.
- 151 Dobbs S, Asmussen T, Nunns D, Hollingworth J, Brown L, Ireland D. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. *BJOG*. Oct 2000;107(10):1298-1301.
- 152 Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y, et al. Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol*. 1993;9(2):138-144.
- 153 Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. May 2006;110(5):525-541.
- 154 Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 1999;180(2 Pt 1):276-282.
- 155 Duggan MA, Benoit JL, McGregor SE, Inoue M, Nation JG, Stuart GC. Adenocarcinoma in situ of the endocervix: human papillomavirus determination by dot blot hybridization and polymerase chain reaction amplification. *Int J Gynecol Pathol*. Apr 1994;13(2):143-149.
- 156 Duncan L, Jacob S, Hubbard E. Evaluation of p16INK4a as a diagnostic tool in the triage of Pap smears demonstrating atypical squamous cells of undetermined significance. *Cancer*. Feb 25 2008;114(1):34-48.
- 157 Dupree WB, Suprun HZ, Beckwith DG, Shane JJ, Lucente V. The promise and risk of a new technology: The Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology. *Cancer*. Aug 25 1998;84(4):202-207.
- 158 Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 1997;177(5):1188-1195.
- 159 Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. Oct 5 2005;97(19):1407-1427.
- 160 Ekalaksananan T, Pientong C, Sriamporn S, et al. Usefulness of combining testing for p16 protein and human papillomavirus (HPV) in cervical carcinoma screening. *Gynecol Oncol*. Oct 2006;103(1):62-66.
- 161 Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol*. Mar 1996;174(3):937-942.
- 162 Elliott PM, Tattersall MH, Coppleson M, et al. Changing character of cervical cancer in young women. *BMJ*. Feb 4 1989;298(6669):288-290.
- 163 Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, St John TL, Leiman G, Cooper K. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer*. Mar 1 2006;106(5):1054-1064.
- 164 Fadare O, Ghofrani M, Chacho MS, Parkash V. The significance of benign endometrial cells in cervicovaginal smears. *Adv Anat Pathol*. Sep 2005;12(5):274-287.
- 165 Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. Apr 1 1995;141(7):680-689.
- 166 Farnsworth A, Lavery C, Stoler MH. Human papillomavirus messenger RNA expression in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol*. 1989;8(4):321-330.

- 167 Farnsworth A. Liquid-based cytology: an Australian experience. *Cytopathology*. Apr 2003;14(2):48-52.
- 168 Feige A, Rempen A, Würfel W, Caffier H, Jawny J. *Frauenheilkunde*. München - Wien - Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1997.
- 169 Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electro-surgical cone biopsies. *Obstet Gynecol*. Dec 1994;84(6):996-1000.
- 170 Fen J, Yoshinouchi M, Nakamura K, et al. Eradication of HPV post-surgical treatments, its correlation with specific types, types of surgery and the physical status. *Oncol Rep*. Aug 2004;12(2):375-379.
- 171 Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1996;175(3 Pt 1):651-656.
- 172 Ferenczy A. *Cervical intraepithelial neoplasia*. New York Heidelberg Berlin: Springer; 1977.
- 173 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. IARC CancerBase no. 5. Lyons, France: IARC Press, 2001.
- 174 Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide IARC CancerBase no. 5 version 2.0*. Lyon: IARC Press, 2004.
- 175 Ferris DG, Cox JT, Burke L, et al. Colposcopy quality control: establishing colposcopy criterion standards for the ALTS trial using cervigrams. *J Lower Genital Tract Dis*. 1998;2:195-203.
- 176 Ferris DG, Wright TC, Jr., Litaker MS, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *J Fam Pract*. Feb 1998;46(2):125-134.
- 177 Fife KH, Cramer HM, Schroeder JM, Brown DR. Detection of multiple human papillomavirus types in the lower genital tract correlates with cervical dysplasia. *J Med Virol*. Aug 2001;64(4):550-559.
- 178 Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes A, Monaghan J. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG*. Oct 2001;108(10):1025-1030.
- 179 Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H. A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*. Jun 1997;104(6):718-722.
- 180 Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol*. Feb 2001;24(2):132-136.
- 118 Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ*. Apr 3 2001;164(7):1017-1025.
- 182 Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. Nov 1999;180(5):1415-1423.
- 183 Franco EL. Chapter 13: Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):89-96.
- 184 Friedrich T, Kunz J. Nachweis von humanen Papillomaviren in der Krebsvorsorge. Möglichkeiten und Grenzen. *Gynäkologie*. 2007;4:5-8.
- 185 Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JM, et al. Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. Mar 1994;4(2):73-78.
- 186 Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. Aug 2006;108(2):264-272.
- 187 Galloway DA. Papillomavirus capsids: a new approach to identify serological markers of HPV infection. *J Natl Cancer Inst*. Apr 6 1994;86(7):474-475.

- 188 Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol.* Mar 1997;89(3):419-422.
- 189 Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. *Virus Res.* May 2007;125(2):176-182.
- 199 Gebärmuttererkrankungen. GBE Heft 37. ISBN 978-3-89606-176-8:11, Abb. 11.
- 191 Girardi F, Heydarfadaei M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol.* Dec 1994;55(3 Pt 1):368-370.
- 192 Gissmann L. Human papillomaviruses and genital cancer. *Semin Cancer Biol.* Oct 1992;3(5):253-261.
- 193 Gitsch G, Reinthaller A, Tatra G, Breitenacker G. Diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection: punch biopsy versus cervical smear. *Arch Gynecol Obstet.* 1991;249(4):179-184.
- 194 Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol.* Jan 1992;79(1):101-104.
- 195 Gonzalez DI, Jr., Zahn CM, Retzlaff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2001;184(3):315-321.
- 196 Gravitt PE, Burk RD, Lorincz A, et al. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jun 2003;12(6):477-484.
- 197 Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer.* Dec 1 2003;89(11):2078-2086.
- 198 Griffiths CT, Silverstone A, Tobias J, Benjamin E. *Gynecologic Oncology.* London: Mosby-Wolfe; 1997.
- 199 Griffiths M, Turner MJ, Partington CK, Soutter WP. Should smears in a colposcopy clinic be taken after the application of acetic acid? *Acta Cytol.* May-Jun 1989;33(3):324-326.
- 200 Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2003;188(6):1401-1405.
- 201 Guidos BJ, Selvaggi SM. Use of the Thin Prep Pap Test in clinical practice. *Diagn Cytopathol.* Feb 1999;20(2):70-73.
- 202 Guo M, Hu L, Baliga M, He Z, Hughson MD. The predictive value of p16(INK4a) and hybrid capture 2 human papillomavirus testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* Dec 2004;122(6):894-901.
- 203 Gurgel MS, Bedone AJ, Andrade LA, Panetta K. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: histological findings on cone specimens related to residual neoplasia on hysterectomy. *Gynecol Oncol.* Jun 1997;65(3):437-440.
- 204 Hampton T. Researchers seek ways to stem STDs: "alarming" STD rates found in teenaged girls. *JAMA.* Apr 23 2008;299(16):1888-1889.
- 205 Harkness CB, Theofrastous JP, Ibrahim SN, Galvin SL, Lawrence HC. Papanicolaou and thin-layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. A comparison. *J Reprod Med.* Sep 2003;48(9):681-686.
- 206 Hecht JL, Sheets EE, Lee KR. Atypical glandular cells of undetermined significance in conventional cervical/vaginal smears and thin-layer preparations. *Cancer.* Feb 25 2002;96(1):1-4.

- 207 Helmerhorst TJ, Dijkhuizen GH, Calame JJ, Kwikkel HJ, Stolk JG. The accuracy of colposcopically directed biopsy in diagnosis of CIN. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Mar 1987;24(3):221-229.
- 208 Hengge UR. HPV-Infektion und Hauttumore - Diagnostik und Therapie. UNI-MED Verlag AG Bremen-London-Boston (2008).
- 209 Herbert A, Bergeron C, Wiener H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology.* Aug 2007;18(4):213-219.
- 210 Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis.* Jun 1 2005;191(11):1796-1807.
- 211 Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* Mar 15 2000;92(6):464-474.
- 212 Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 1999;180(3 Pt 1):571-577.
- 213 Hild-Mosley KA, Lindblade JA, Julian TM. The management of cervical mucus in obtaining a Papanicolaou smear. *J Low Genital Tract Dis.* 1997;1:1-3.
- 214 Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R. [Epidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia--is the present concept of screening and diagnosis still current?]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 1997;37(4):179-190.
- 215 Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. *Münch M Wochenschr.* 1925;73:1733.
- 216 Hirsch HA, Käser O, Iklé FA. Atlas der gynäkologischen Operationen. Vol 5., neubearbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 1995.
- 217 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* Feb 12 1998;338(7):423-428.
- 218 Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan 2004;13(1):110-116.
- 219 Hochuli E. Geburtshilfe, Gynäkologie und Grenzgebiete. Vol 2., vollständig überarbeitete Auflage. Bern Stuttgart Toronto: Verlag Hans Huber; 1985.
- 220 Hofstetter A. Urogenitale Infektionen. Berlin Heidelberg New York Toronto: Springer; 1999.
- 221 Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenend PJ, Meijer CJ. Condom use promotes progression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107(5):811-816.
- 222 Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* Feb 3 1999;91(3):252-258.
- 223 Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv.* Feb 1998;53(2):97-106.
- 224 Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol.* Aug 1995;58(2):206-209.
- 225 Hording U, Daugaard S, Bock JE. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in cervical swabs by the polymerase chain reaction: an evaluation of the sensitivity of the method in patients with HPV 16-harboring cervical lesions. *Int J Gynecol Pathol.* Apr 1994;13(2):139-142.
- 225 Hording U, Junge J, Rygaard C, Lundvall F. Management of low-grade CIN: follow-up or treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Sep 1995;62(1):49-52.

- 227 Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol.* Sep 2003;90(3):587-592.
- 228 Hubley JE, Hopkins MP. An Analysis of Residual Disease in Hysterectomy Specimens After Cone Biopsy. *J Gynecol Surg.* 1993;9:17-23.
- 229 Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, Dowling FM, Stocks PJ, Dixon R. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol.* May 1998;51(5):375-377.
- 230 Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst.* Mar 1 2000;92(5):397-402.
- 231 Husain M, Han L, Christensen C, Al-Abbadi M, Feng J. Does concurrent Paptest increase sensitivity of colposcopic detection of CIN 2, 3 in women with low-grade SIL index cytology. *Cancer Suppl.* 2007;111:259.
- 232 Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC. The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG.* Nov 2005;112(11):1542-1546.
- 233 Hutchinson M, Fertitta L, Goldbaum B, Hamza M, Vanerian S, Isenstein L. Cervex-Brush and Cytobrush. Comparison of their ability to sample abnormal cells for cervical smears. *J Reprod Med.* Aug 1991;36(8):581-586.
- 234 Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer.* Apr 25 1999;87(2):48-55.
- 235 IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 10. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press. 2005.
- 236 IARC Monograph. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Vol. 64. IARC Lyon France 1995.
- 237 IARC Monograph. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC Press, 2007.
- 238 Ikenberg H, Börsch C. Präventionskonzepte beim Zervixkarzinom. Neue Optionen ergänzen Altbewährtes. *Gynäkologie & Geburtshilfe.* 2006;3:16-22.
- 239 Ikenberg H. Who controls the controllers? *Lancet.* Aug 12 2006;368(9535):578-579; author reply 579.
- 240 Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2004;191(1):105-113.
- 241 Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/033. Stand der Aktualisierung 01/2008.
- 242 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;118:1481-1495.
- 243 International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006;119:1108-1124.
- 244 Intersociety Working Group for Cytology Technologies. Proposed guidelines for primary screening instruments for gynecologic cytology. *Am J Clin Pathol.* Jan 1998;109(1):10-15.

- 245 Jacobs MV, Zielinski D, Meijer CJ, et al. A simplified and reliable HPV testing of archival Papanicolaou-stained cervical smears: application to cervical smears from cancer patients starting with cytologically normal smears. *Br J Cancer*. Apr 2000;82(8):1421-1426.
- 246 Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*. Jul 2001;82(1):177-180.
- 247 Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med*. 2004;55:319-331.
- 248 Jastania R, Geddie WR, Chapman W, Boerner S. Characteristics of apparently false-negative digene hybrid capture 2 high-risk HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol*. Feb 2006;125(2):223-228.
- 249 Jenny J, Ng AB. *Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis*. Bern Göttingen Toronto Seattle: Hans Huber; 1993.
- 250 Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A college of american pathologists Q-probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. Jun 1996;120(6):523-531.
- 251 Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: A college of american pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. May 2000;124(5):665-671.
- 252 Jones BA. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low-grade and indeterminate-grade squamous intraepithelial lesion diagnoses--a College of American Pathologists Q-Probes study of 323 laboratories. *Arch Pathol Lab Med*. Jun 1996;120(6):519-522.
- 253 Jones HW, 3rd. Cone biopsy and hysterectomy in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. Mar 1995;9(1):221-236.
- 254 Jones HW, 3rd. Impact of the Bethesda System. *Cancer*. Nov 15 1995;76(10 Suppl):1914-1918.
- 255 Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*. Dec 2008;19(6):342-354.
- 256 Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. Feb 2009;20(1):5-16.
- 257 Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*. Jun 24 2000;355(9222):2189-2193.
- 258 Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol*. Jan 1995;103(1):32-34.
- 259 Kainz C, Tempfer C, Bancher D, Sliutz G, Breitenacker G, Reinthaller A. [The Bethesda system -an improvement in classification of cervix cytology?]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Aug 1995;55(8):435-440.
- 260 Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ*. Nov 19 2005;331(7526):1183-1185.
- 261 Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis*. Mar-Apr 1995;22(2):119-127.
- 262 Kattner W. Verlaufsbeobachtungen bei unklaren zytologischen Befunden. Vortrag 7. Dreiländertagung für klinische Zytologie, Salzburg, November 1977. 1977.
- 263 Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, et al. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*. Jul 2001;25(7):884-891.
- 264 Keating JT, Wang HH. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for Papanicolaou smears in perimenopausal and postmenopausal women. *Cancer*. Apr 25 2001;93(2):100-105.

- 265 Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol.* Oct 1996;63(1):14-18.
- 266 Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* Jul 20 2005;97(14):1072-1079.
- 267 Kieni S, Rageth JC. [Laser conization and laser ablation of the transformation zone]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2000;40(1):33-40.
- 268 Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* Jun 1998;91(6):973-976.
- 269 Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer.* Jul 3 2006;95(1):56-61.
- 270 Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1996;175(4 Pt 2):1099-1104.
- 271 Kiviat NB, Crichtlow CW, Kurman RJ. Reassessment of the morphological continuum of cervical intraepithelial lesions: does it reflect different stages in the progression to cervical carcinoma? *IARC Sci Publ.* 1992(119):59-66.
- 272 Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, Meijer C, Lorincz A, Iftner T. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* Nov 1 2006;66(21):10630-10636.
- 273 Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, Schiller JT, Bock JE, Sherman ME, Lowy DR, Meijer CL. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Feb 2001;10(2):101-106.
- 274 Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* Apr 15 2001;92(2):276-284.
- 275 Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res.* Dec 15 1999;59(24):6132-6136.
- 276 Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol.* Aug 1999;37(8):2508-2517.
- 277 Klinkhamer PJ, Meerding WJ, Rosier PF, Hanselaar AG. Liquid-based cervical cytology. *Cancer.* Oct 25 2003;99(5):263-271.
- 278 Klug S, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Schlusswort. *Dtsch Arztebl.* 2003;100(30):A-2021.
- 279 Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, Schopp B, Petry KU, Iftner T. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol.* May 2007;79(5):616-625.
- 280 Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* May 5 1997;102(5A):3-8.
- 281 Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-163.

- 282 Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med.* Oct 29 1992;327(18):1272-1278.
- 283 Kovacic MB, Castle PE, Herrero R, et al. Relationships of human papillomavirus type, qualitative viral load, and age with cytologic abnormality. *Cancer Res.* Oct 15 2006;66(20):10112-10119.
- 284 Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. Vol 3, erweiterte, aktualisierte Ausgabe. Saarbrücken 2002.
- 285 Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* May 2006;15(5):908-914.
- 286 Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst.* May 17 2000;92(10):818-825.
- 287 Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA.* Oct 9 2002;288(14):1749-1757.
- 288 Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, et al. Cost-effectiveness analysis based on the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst.* Jan 18 2006;98(2):92-100.
- 289 Kulmala SM, Syrjanen S, Shabalova I, et al. Human papillomavirus testing with the hybrid capture 2 assay and PCR as screening tools. *J Clin Microbiol.* Jun 2004;42(6):2470-2475.
- 290 Kunz J, Rondez R, Yoshizaki C, Fivian M, Held G, Lind B. [Comparison of conventional PAP smears with thin layer specimen (liquid-based PAP test) and correlation with cytopathological findings with HPV status using the hybrid capture system]. *Praxis (Bern 1994).* Oct 21 1998;87(43):1434-1440.
- 291 Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* Jun 15 1994;271(23):1866-1869.
- 292 Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. *Am J Surg Pathol.* Jan 1983;7(1):39-52.
- 293 Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 1988;159(2):293-296.
- 294 Kurmann RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses; definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer Verlag; 1994.
- 295 Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* Feb 11 2006;367(9509):489-498.
- 296 Labeit D, Melchert F, Fries K. In: Hoyne UB (Hrsg): HPV-Infektionen und Neoplasien der Haut und des Genitale. Verlag für Medizin und Wissenschaft, Dr. Franz Waldmann GmbH, D-Senden Bd. 31:11-16.
- 297 Lacey JV, Jr., Brinton LA, Abbas FM, et al. Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Dec 1999;8(12):1079-1085.
- 298 Lahousen M, Jäger G, Girardi F et al. Incomplete conization for carcinoma in situ of the uterine cervix. *Onkologie.* 1994;17:150-153.

- 299 LaVecchia C. Depo-medroxyprogesterone acetate, other injectable contraceptives, and cervical neoplasia. *Contraception*. 1994;49(3):223-230.
- 300 Lazar JG, Cullen AP, Mielzynska I, Meijide MG, Lorincz AT. Hybrid Capture: A sensitive signal amplification-based chemiluminescent test for the detection and quantitation of human viral and bacterial pathogens. *J Clin Ligand Assay*. 1999;22:139-151.
- 301 Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. Feb 1 2001;91(3):412-420.
- 302 Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 2000;182(4):860-865.
- 303 Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol*. Aug 1997;90(2):278-284.
- 304 Legood R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime effects, costs, and cost effectiveness of testing for human papillomavirus to manage low grade cytological abnormalities: results of the NHS pilot studies. *BMJ*. Jan 14 2006;332(7533):79-85.
- 305 Lehmacher W, Lange HJ, Ruffing-Kullmann B, Soost HJ. Aussage zur Ermittlung von Prädiktiven Werten, Sensitivitäten und Spezifitäten zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. 32. Jahrestagung der GMDS Tübingen (1987). In: Selbmann HK, Dietz K: Medizinische Informationsverarbeitung und Epidemiologie im Dienste der Gesundheit. Springer, Berlin (1988).
- 306 Lellé RJ, Rehmsmeier C, Regidor M, Maier E, Eltze E. HPV-Test nicht sinnvoll bei zytologischem Dysplasieverdacht. Korrelation von Zervixzytologie, Histologie und HPV-Status. *Frauenarzt*. 2007;48:356-359.
- 307 Levi JE, Fernandes S, Tatenno AF, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. Jan 2004;92(1):225-231.
- 308 Levi JE, Kleter B, Quint WG, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol*. Sep 2002;40(9):3341-3345.
- 309 Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a fluid-based thin-layer method. *Arch Pathol Lab Med*. Feb 2003;127(2):200-204.
- 310 Lin CT, Tseng CJ, Lai CH, et al. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 2001;184(5):940-945.
- 311 Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. *Mod Pathol*. Mar 1999;12(3):233-238.
- 312 Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (Hrsg): Biochemie und Pathobiochemie. 8., völlig neu überarbeitete Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007, Seiten 166ff
- 313 Lonky NM, Felix JC, Naidu YM, Wolde-Tsadik G. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol*. Mar 2003;101(3):481-489.
- 314 Lonky NM, Navarre GL, Saunders S, Sadeghi M, Wolde-Tsadik G. Low-grade Papanicolaou smears and the Bethesda system: a prospective cytohistopathologic analysis. *Obstet Gynecol*. May 1995;85(5 Pt 1):716-720.
- 315 Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 1999;181(3):560-566.

- 316 Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet*. Jul 20 2002;360(9328):228-229.
- 317 Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. Mar 1992;79(3):328-337.
- 318 Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med*. Aug 2003;127(8):959-968.
- 319 Lorincz AT. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res*. Dec 1996;22(6):629-636.
- 320 Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. *BMJ*. Jun 30 1990;300(6741):1690-1693.
- 321 Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*. Nov 2002;29(11):725-735.
- 322 Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*. May 5 1999;281(17):1605-1610.
- 323 Mantovani F, Banks L. The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression. *Oncogene*. Nov 26 2001;20(54):7874-7887.
- 324 Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Nov 20 1999;354(9192):1763-1770.
- 325 Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001318.
- 326 Massad L, Halperin C, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol*. Mar 1996;60(3):400-403.
- 327 Massad L, Jeronimo J, Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*. Jun 2008;111(6):1279-1284.
- 328 Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol*. Sep 2001;82(3):516-522.
- 329 Mathevet P, Chemali E, Roy M, Dargent D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Feb 10 2003;106(2):214-218.
- 330 Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. *Gynecol Oncol*. Aug 1994;54(2):175-179.
- 331 Mayeaux EJ, Jr., Harper MB, Abreo F, Pope JB, Phillips GS. A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract*. Jan 1995;40(1):57-62.
- 332 McCluggage WG, Bharucha H, Caughley LM, et al. Interobserver variation in the reporting of cervical colposcopic biopsy specimens: comparison of grading systems. *J Clin Pathol*. Oct 1996;49(10):833-835.
- 333 Meijer CJ, Rozendaal L, van der Linden JC, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Walboomers JM. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications; 1997.
- 334 Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol*. Oct 2006;103(1):12-17.
- 335 Meisels A, Morin C. Modern Uterine Cytopathology. ASCP Press. 2007.

- 336 Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Oct 1998;92(4 Pt 2):727-735.
- 337 Miller AB, Nazeer S, Fonn S, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer.* May 1 2000;86(3):440-447.
- 338 Mitchell H, Hocking J, Saville M. Cervical cytology screening history of women diagnosed with adenocarcinoma in situ of the cervix: a case-control study. *Acta Cytol.* Sep-Oct 2004;48(5):595-600.
- 339 Mitchell H, Hocking J, Saville M. Improvement in protection against adenocarcinoma of the cervix resulting from participation in cervical screening. *Cancer.* Dec 25 2003;99(6):336-341.
- 340 Mitchell H, Medley G. Influence of endocervical status on the cytologic prediction of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol.* Nov-Dec 1992;36(6):875-880.
- 341 Mitchell H, Medley G. Longitudinal study of women with negative cervical smears according to endocervical status. *Lancet.* Feb 2 1991;337(8736):265-267.
- 342 Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Apr 1998;91(4):626-631.
- 343 Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* Nov 1998;92(5):737-744.
- 344 Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1996(21):17-25.
- 345 Mitsuhashi A, Sekiya S. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) during first trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* Dec 2000;71(3):237-239.
- 346 Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol.* Oct 1997;67(1):34-38.
- 347 Monaghan JM. Cervical cancer - surgical technique. Stuttgart New York: Thieme; 1993.
- 348 Moore B, Higgins R, Laurent S, Marroum M, Bellitt P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 1995;173(2):361-366; discussion 366-368.
- 349 Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* Mar 30 2002;359(9312):1085-1092.
- 350 Morrison C, Prokorym P, Piquero C, Wakely PE, Jr., Nuovo GJ. Oral contraceptive pills are associated with artifacts in ThinPrep Pap smears that mimic low-grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer.* Apr 25 2003;99(2):75-82.
- 351 Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* Jun 20 2001;285(23):2995-3002.
- 352 Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* Nov 6-12 2004;364(9446):1678-1683.
- 353 Moseley RP, Paget S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Cytopathology.* Apr 2002;13(2):71-82.
- 354 Moss S, Gray A, Legood R, Vessey M, Patnick J, Kitchener H. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ.* Jan 14 2006;332(7533):83-85.
- 355 Munger K, Basile JR, Duensing S, et al. Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein. *Oncogene.* Nov 26 2001;20(54):7888-7898.

- 356 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. Aug 20 2004;111(2):278-285.
- 357 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. Feb 6 2003;348(6):518-527.
- 358 Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. Mar 30 2002;359(9312):1093-1101.
- 359 Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*. Oct 2000;19(1-2):1-5.
- 360 Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynaecol*. Dec 1992;99(12):990-993.
- 361 Murphy N, Ring M, Killalea AG, et al. p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J Clin Pathol*. Jan 2003;56(1):56-63.
- 362 Nagai N, Nuovo G, Friedman D, Crum CP. Detection of papillomavirus nucleic acids in genital precancers with the in situ hybridization technique. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6(4):366-379.
- 363 Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. Nov 2000;79(2):294-299.
- 364 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. May 16 2000;132(10):810-819.
- 365 Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol*. Mar 2000;76(3):311-314.
- 366 Nasiell K, Auer G, Nasiell M, Zetterberg A. Retrospective DNA analyses in cervical dysplasia as related to neoplastic progression or regression. *Anal Quant Cytol*. Jul-Aug 1979;1(2):103-106.
- 367 Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. May 1986;67(5):665-669.
- 368 Nasu I, Meurer W, Fu YS. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *Int J Gynecol Pathol*. Jul 1993;12(3):208-218.
- 369 National Cancer Institute. Cervical cancer physician data query (PDQ ®): prevention (health professional version). Available from URL: <http://cancer.gov/>. Accessed Apr 5 2006.
- 370 National Cancer Institute. Cervical cancer physician data query (PDQ ®): screening (health professional version). Available from URL: <http://cancer.gov/>. Accessed Apr 5 2006.
- 371 Nauth HF. *Gynäkologische Zytodiagnostik*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
- 372 Navratil E. *Frühdiagnose des Uteruskarzinoms*. München: Urban & Schwarzenberg; 1955.
- 373 Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol*. Feb 2003;27(2):187-193.
- 374 Negri G, Gampenrieder J, Vigl EE, Haitel A, Menia E, Mian C. Human papilloma virus typing at large loop excision of the transformation zone of the cervix uteri. *Anticancer Res*. Sep-Oct 2003;23(5b):4289-4292.
- 375 Negri G, Rigo B, Vittadello F, Mian C, Egarter-Vigl E. Abnormal cervicovaginal cytology with negative human papillomavirus testing. *Cancer*. Oct 25 2007;111(5):280-284.
- 376 Negri G, Vittadello F, Romano F, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch*. Dec 2004;445(6):616-620.

- 377 Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital human papillomavirus infection. *Urology*. Feb 2005;65(2):251-255.
- 378 Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. Nov 24 2001;358(9295):1782-1783.
- 379 Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. Mar 23 2001;84(6):796-801.
- 380 Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. Jul 3 1999;354(9172):20-25.
- 381 Nuovo GJ, MacConnell P, Forde A, Delvenne P. Detection of human papillomavirus DNA in formalin-fixed tissues by in situ hybridization after amplification by polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. Oct 1991;139(4):847-854.
- 382 O'Brien K, Cokkinides V, Jemal A, et al. Cancer statistics for Hispanics, 2003. *CA Cancer J Clin*. Jul-Aug 2003;53(4):208-226.
- 383 Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the ThinPrep Pap Test with the conventional Pap Test, including follow-up of HSIL cases. *Acta Cytol*. Sep-Oct 2001;45(5):709-714.
- 384 Okagaki T, Twiggs LB, Zachow KR, Clark BA, Ostrow RS, Faras AJ. Identification of human papillomavirus DNA in cervical and vaginal intraepithelial neoplasia with molecularly cloned virus-specific DNA probes. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2(2):153-159.
- 385 O'Leary JJ, Landers RJ, Crowley M, et al. Human papillomavirus and mixed epithelial tumors of the endometrium. *Hum Pathol*. Apr 1998;29(4):383-389.
- 386 Ostor AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol*. Nov 2000;79(2):207-210.
- 387 Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. Apr 1993;12(2):186-192.
- 388 Padberg BC, Zimmermann D, Welti S, Streich M. Persistierende Infektion mit Hochrisiko-Humanen Papillomaviren (HPV) nach der Konisation bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN). *Schweiz Med Forum*. 2007;7:105-108.
- 389 Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM, Ferguson M. Chapter 23: International Standard reagents for harmonization of HPV serology and DNA assays--an update. *Vaccine*. Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/193-200.
- 390 Pagliusi SR, Teresa Aguado M. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*. Dec 16 2004;23(5):569-578.
- 391 Pairwuti S. False-negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol*. Jan-Feb 1991;35(1):40-46.
- 392 Panos JC, Jones BA, Mazzara PF. Usefulness of concurrent Papanicolaou smear at time of cervical biopsy. *Diagn Cytopathol*. Oct 2001;25(4):270-273.
- 393 Papanicolaou GN. A new procedure for staining vaginal smears. *Science*. Apr 24 1942;95(2469):438-439.
- 394 Papanicolaou GN. *Atlas of Exfoliative Cytology*. Commonwealth Fund, Cambridge, Mass. (1963).
- 395 Papanicolaou GN, Traut HF. *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. The Commonwealth Fund, New York (1943).

- 396 Papillo JL, Zarka MA, St John TL. Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1998;42(1):203-208.
- 397 Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* Apr 2004;30(2):205-211.
- 398 Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED, Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* Nov 2001;98(5 Pt 1):833-836.
- 399 Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol.* Jun 2000;95(6 Pt 1):828-831.
- 400 Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol.* Jul-Aug 2001;45(4):525-531.
- 401 Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, Crum CP. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses? *Gynecol Oncol.* Sep 1998;70(3):386-391.
- 402 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2005;55(2):74-108.
- 403 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* Aug 31 2006;24 Suppl 3:S3/11-25.
- 404 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* Oct 2001;37 Suppl 8:S4-66.
- 405 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. IARC scientific publications no. 155. Lyon (France): IARC Press. 2002.
- 406 Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK, et al. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol.* Aug 1992;46(2):182-185.
- 407 Perrons C, Jelley R, Kleter B, Quint W, Brink N. Detection of persistent high risk human papillomavirus infections with hybrid capture II and SPF10/LiPA. *J Clin Virol.* Apr 2005;32(4):278-285.
- 408 Petry KU, Kühle H. Wird der Nachweis humaner Papillomaviren die Krebsvorsorge und die gynäkologische Praxis verändern? *Gynäkologie & Geburtshilfe.* 2004;84:1-6.
- 409 Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer.* May 19 2003;88(10):1570-1577.
- 410 Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J Infect Dis.* Jun 1 2001;183(11):1554-1564.
- 411 Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT, et al. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol.* Nov 1998;36(11):3248-3254.
- 412 Pfister H. Biologie und Epidemiologie humaner Papillomaviren. In: Hoyme UB (Hrsg). HPV-Infektionen und Neoplasien der Haut und des Genitale. Edition Medizin & Wissenschaft Bd. 13. Verlag für Medizin und Wissenschaft, Dr. Franz Waldmann GmbH, D-Senden.
- 413 Pientong C, Ekalaksananan T, Kongyingyoes B, et al. Immunocytochemical staining of p16INK4a protein from conventional Pap test and its association with human papillomavirus infection. *Diagn Cytopathol.* Oct 2004;31(4):235-242.

- 414 Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* Jun 2000;43(2):352-362.
- 415 Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control.* Nov 2003;14(9):805-814.
- 416 Prendville W. Large Loop Excision of the Transformation Zone. London: Chapman & Hall; 1993.
- 417 Pretorius RG, Kim RJ, Belinson JL, Elson P, Qiao YL. Inflation of sensitivity of cervical cancer screening tests secondary to correlated error in colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* Jan 2006;10(1):5-9.
- 418 Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer.* Feb 25 2001;93(1):16-22.
- 419 Quddus MR, Xu B, Sung CJ, Boardman L, Lauchan SC. Cytohisto correlations support the Observation of increased detection of squamous intraepithelial lesions by the ThinPrep process. *Acta Cytol.* 1998;42:1243.
- 420 Qureshi MN, Bolick DR, Zatar N, Pambuccian SE, McGlennon RC. To triage or not? A multi-institutional study examining prevalence of HPV high-risk types in LSIL cases. *Mod Pathol.* 2005;18(Suppl 1):330.
- 421 Raffle AE, Alden B, Quinn M, Babb PJ, Brett MT. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ.* Apr 26 2003;326(7395):901.
- 422 Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Sep 2000;9(9):945-951.
- 423 Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol.* Mar 2001;97(3):428-430.
- 424 Reid R, Greenberg MD, Lorincz A, et al. Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1991;164(6 Pt 1):1461-1469; discussion 1469-1471.
- 425 Remmele W (Hrsg). *Pathologie Bd. 4. Weibliches Genitale. 2., neubearb. Aufl.* Springer Berlin-Heidelberg-New York 1997.
- 426 Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1 1969;105(3):386-393.
- 427 Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu.* 1973;8:301-328.
- 428 Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1968;5:748-784.
- 429 Riethmuller D, Gay C, Bertrand X, et al. Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol.* Sep 1999;8(3):157-164.
- 430 Riotton G, Christopherson WM, Lunt R. *Cytology of the Female Genital Tract.* World Health Organisation, Genf (1973).
- 431 Roberts JM, Gurley AM, Thurloe JK, Bowditch R, Lavery CR. Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunct to the conventional Pap smear. *Med J Aust.* Nov 3 1997;167(9):466-469.
- 432 Robinson WR, Lund ED, Adams J. The predictive value of LEEP specimen margin status for residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 1998;8:109-112.
- 433 Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Jul 2006;7(7):547-555.

- 434 Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* Jun 7 2006;98(11):765-774.
- 435 Rosario D, Zahn CM, Bush AC, Kendall BS. The significance of high-risk human papillomavirus detection in women aged \geq 50 years with atypical squamous cells of undetermined significance cytologic preparations. *Cancer.* Dec 25 2007;111(6):487-490.
- 436 Russomano F, Reis A, de Camargo MJ, Dutra MV, Fonseca SC, Anderson J. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infection without intraepithelial neoplasia: systematic review. *Sao Paulo Med J.* Jul 6 2000;118(4):109-115.
- 437 Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* May 5 2004;291(17):2100-2106.
- 438 Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med.* 2007;35(1):5-9.
- 439 Sahebali S, Depuydt CE, Segers K, et al. P16INK4a as an adjunct marker in liquid-based cervical cytology. *Int J Cancer.* Mar 1 2004;108(6):871-876.
- 440 Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Feb 2005;105(2):325-332.
- 441 Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *J Clin Virol.* Dec 2004;31(4):270-274.
- 442 Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jan 2001;10(1):45-52.
- 443 Sasieni P, Cuzick J. Could HPV testing become the sole primary cervical screening test? *J Med Screen.* 2002;9(2):49-51.
- 444 Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer.* Apr 1996;73(8):1001-1005.
- 445 Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* Nov-Dec 2002;52(6):342-362.
- 446 Sato S, Matsunaga G, Konno R, Yajima A. Mass screening for cancer of the endometrium in Miyagi Prefecture, Japan. *Acta Cytol.* Mar-Apr 1998;42(2):295-298.
- 447 Sawaya GF, Sung HY, Kinney W, Kearney KA, Miller MG, Hiatt RA. Cervical cancer after multiple negative cytologic tests in long-term members of a prepaid health plan. *Acta Cytol.* Jul-Aug 2005;49(4):391-397.
- 448 Schellhas HF, Heath G. Cell renewal in the human cervix uteri; a radioautographic study DNA, RNA, and protein synthesis. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 1 1969;104(5):617-632.
- 449 Schiffman M, Adrianza ME. ASCUS-LSIL Triage Study. Design, methods and characteristics of trial participants. *Acta Cytol.* Sep-Oct 2000;44(5):726-742.
- 450 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* Sep 8 2007;370(9590):890-907.
- 451 Schiffman M, Castle PE. When to test women for human papillomavirus. *BMJ.* Jan 14 2006;332(7533):61-62.
- 452 Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* Jun 20 2005;337(1):76-84.

- 453 Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA*. Jan 5 2000;283(1):87-93.
- 454 Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*. 2008;111:1279-1284.
- 455 Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, et al. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. Jan 19 2005;97(2):147-150.
- 456 Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003(31):14-19.
- 457 Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med*. Aug 2003;127(8):946-949.
- 458 Schiffman M, Wheeler CM, Dasgupta A, Solomon D, Castle PE. A comparison of a prototype PCR assay and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus DNA in women with equivocal or mildly abnormal papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol*. Nov 2005;124(5):722-732.
- 459 Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*. Nov 15 1995;76(10 Suppl):1888-1901.
- 460 Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. Mar 19 2003;95(6):E2.
- 461 Schiffman MH, Kiviat NB, Burk RD, et al. Accuracy and interlaboratory reliability of human papillomavirus DNA testing by hybrid capture. *J Clin Microbiol*. Mar 1995;33(3):545-550.
- 462 Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. Dec 26 2001;286(24):3106-3114.
- 463 Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. Sep 3 2003;95(17):1336-1343.
- 464 Schledermann D, Ejersbo D, Hoelund B. Significance of atypia in conventional Papanicolaou smears and liquid-based cytology: a follow-up study. *Cytopathology*. Jun 2004;15(3):148-153.
- 465 Schneider A, Hoyer H, Lotz B, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*. Nov 20 2000;89(6):529-534.
- 466 Schneider A, Zahm DM, Greinke C, Kirchmayr R, Nindl I. Different detectability of high-risk HPV in smears from incident and prevalent high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Gynecol Oncol*. Jun 1997;65(3):399-404.
- 467 Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider VL. Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol*. May 1996;174(5):1534-1541.
- 468 Schneider A. HPV-Nachweis: Aufklärungspflicht und Bezahlung. *Frauenarzt*. 2004;45:18-19.
- 469 Schneider ML. Das Ektropium der Zervix, Klinisches Bild, Differentialdiagnosen und Beziehung zur Morphogenese des Zervixkarzinoms. Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1988).
- 470 Schneider V. [Molecular diagnosis of cervical neoplasia: future potential or academic playground?]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. Jun 2004;44(3):146-153.
- 471 Schriftreihe des Tumorzentrums München: Zervixkarzinom. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S. 29. München 1998.
- 472 Schuhmann RA. [Exfoliative cytology in the uterine cervix. Possibilities, limitations and clinical consequences of a morphologic method]. *Pathologe*. Dec 1981;3(1):25-38.
- 473 Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. Mar 7-13 1985;314(6006):111-114.

- 474 Selvaggi SM, Guidos BJ. Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn Cytopathol.* Jan 2002;26(1):53-55.
- 475 Sheets EE, Constantine NM, Dinisco S, Dean B, Cibas ES. Colposcopically Directed Biopsies Provide a Basis for Comparing the Accuracy of ThinPrep and Papanicolaou Smears. *J Gynaecol Tech.* 1995;1:27-34.
- 476 Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst.* Jan 1 2003;95(1):46-52.
- 477 Sherman ME, Mango LJ, Kelly D, et al. PAPNET analysis of reportedly negative smears preceding the diagnosis of a high-grade squamous intraepithelial lesion or carcinoma. *Mod Pathol.* Jun 1994;7(5):578-581.
- 478 Sherman ME, Mendoza M, Lee KR, et al. Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papillomavirus testing. *Mod Pathol.* Sep 1998;11(9):837-843.
- 479 Sherman ME, Schiffman M, Cox JT. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst.* Jan 16 2002;94(2):102-107.
- 480 Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, Wacholder S, Kurman RJ. The Bethesda System. A proposal for reporting abnormal cervical smears based on the reproducibility of cytopathologic diagnoses. *Arch Pathol Lab Med.* Nov 1992;116(11):1155-1158.
- 481 Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol.* Sep 2001;116(3):386-394.
- 482 Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, et al. "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. *Mod Pathol.* Apr 1999;12(4):335-342.
- 483 Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer.* Mar 15 2005;103(6):1258-1264.
- 484 Sherman ME, Wang SS, Tarone R, Rich L, Schiffman M. Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study: implications for subject safety and lead-time bias. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Apr 2003;12(4):372-379.
- 485 Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Oct 2003;12(10):1038-1044.
- 486 Sherman ME, Weinstein M, Sughayer M, et al. The Bethesda System. Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproducibility of criteria for assessing endocervical sampling. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1993;37(1):55-60.
- 487 Sidawy MK, Tabbara SO, Silverberg SG. Should we report cervical smears lacking endocervical component as unsatisfactory? *Diagn Cytopathol.* 1992;8(6):567-570.
- 488 Smith EM, Johnson SR, Ritchie JM, et al. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov 2004;87(2):131-137.
- 489 Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* Aug 2000;78(2):97-105.
- 490 Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* Apr 5 2003;361(9364):1159-1167.

- 491 Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. Aug 1 2007;121(3):621-632.
- 492 Smith-McCune K, Mancuso V, Contant T, Jackson R. Management of women with atypical Papanicolaou tests of undetermined significance by board-certified gynecologists: discrepancies with published guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2001;185(3):551-556.
- 493 Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. Apr 24 2002;287(16):2114-2119.
- 494 Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. 2nd ed. Springer New York (2004).
- 495 Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. Feb 21 2001;93(4):293-299.
- 496 Soost HJ, Baur S. *Gynäkologische Zytodiagnostik. Lehrbuch und Atlas*. 5., überarb. u. erw. Auflage. Thieme Stuttgart-New York, 1990.
- 497 Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. Ergebnisse zytologischer Krebsfrüherkennungs- und Vorsorgeuntersuchungen bei der Frau - eine 10-Jahres-Studie. Wissenschaftliche Reihe des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung, Band 37, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1987).
- 498 Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Ruffing-Kullmann B. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Cytol*. Jan-Feb 1991;35(1):8-14.
- 499 Soost HJ. [Statistical results of preventive cancer care in women]. *Fortschr Med*. Mar 21 1974;92(9):360-362.
- 500 Soost HJ. Befundwiedergabe in der gynäkologischen Zytodiagnostik - Münchner Nomenklatur II. *Gynäkol Prax*. 1990;14:433.
- 501 Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A, et al. Detection and typing of human papillomavirus by e6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. Jul 2004;42(7):3176-3184.
- 502 Soutter W, Haidopoulos D, Gornall R, et al. Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *BJOG*. Nov 2001;108(11):1184-1189.
- 503 Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. Apr 5 1997;349(9057):978-980.
- 504 Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. Apr 15 2006;118(8):2048-2055.
- 505 Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 1998;178(1 Pt 1):74-79.
- 506 Spitzer M, Ryskin M, Chernys AE, Shifrin A. The value of repeat Pap smear at the time of initial colposcopy. *Gynecol Oncol*. Oct 1997;67(1):3-7.
- 507 Sprenger E, Schwarzmann P, Kirkpatrick M, et al. The false negative rate in cervical cytology. Comparison of monolayers to conventional smears. *Acta Cytol*. Jan-Feb 1996;40(1):81-89.
- 508 Stauber M, Weyerstahl T. *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001.
- 509 Steele LA, Johnson J. Can we eliminate cytologic screening and use positive HPV Digene test alone as a basis for cervical biopsy. *Cancer*. 2007;Suppl. 111:358-359.
- 510 Stegner HE. Cervical adenocarcinoma: a human papillomavirus related lesion. *Cervix Lower Female Genit Tract*. 1992;10:133-137.

- 511 Stoler MH, Castle PE, Solomon D, Schiffman M. The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays. *Am J Clin Pathol.* Mar 2007;127(3):335-337.
- 512 Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* Mar 21 2001;285(11):1500-1505.
- 513 Stoler MH. A brief synopsis of the role of human papillomaviruses in cervical carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1996;175(4 Pt 2):1091-1098.
- 514 Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. *Cancer.* Oct 25 2007;111(5):285-291.
- 515 Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* Nov 24 2007;335(7629):1077.
- 516 Strander B, Ryd W, Wallin KL, et al. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *Eur J Cancer.* Aug 2007;43(12):1849-1855.
- 517 Sulik SM, Kroeger K, Schultz JK, Brown JL, Becker LA, Grant WD. Are fluid-based cytologies superior to the conventional Papanicolaou test? A systematic review. *J Fam Pract.* Dec 2001;50(12):1040-1046.
- 518 Sullivan PS, Vu T, Lim SS, Hirschowitz SL, Rao J. Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): Follow-up biopsy and HPV DNA Testing. *Cancer.* 2007;111:388-389.
- 519 Sun CA, Lai HC, Chang CC, Neih S, Yu CP, Chu TY. The significance of human papillomavirus viral load in prediction of histologic severity and size of squamous intraepithelial lesions of uterine cervix. *Gynecol Oncol.* Oct 2001;83(1):95-99.
- 520 Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, et al. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. *Int J Cancer.* Jan 5 1998;75(1):1-8.
- 521 Svare JA, Andersen LF, Langhoff-Roos J, et al. The relationship between prior cervical conization, cervical microbial colonization and preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Oct 23 1992;47(1):41-45.
- 522 Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis.* Oct 1 2008;198(7):971-978.
- 523 Syrjanen K, Hakama M, Saarikoski S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis.* Jan-Mar 1990;17(1):15-19.
- 524 Tase T, Okagaki T, Clark BA, Twiggs LB, Ostrow RS, Faras AJ. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma in situ, microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix, and coexisting cervical squamous intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8(1):8-17.
- 525 Taylor S, Kuhn L, Dupree W, Denny L, De Souza M, Wright TC, Jr. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer.* Feb 15 2006;118(4):957-962.
- 526 Terry G, Ho L, Londesborough P, Cuzick J, Mielzynska-Lohnas I, Lorincz A. Detection of high-risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol.* Sep 2001;65(1):155-162.
- 527 The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, U.S.A., December 12-13, 1988. *Acta Cytol.* Sep-Oct 1989;33(5):567-574.
- 528 The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* Aug 18 1989;262(7):931-934.

- 529 The National Center for HIV, STD and TB Prevention. Genital HPV infection. Available from URL: <http://www.cdc.gov/>. Accessed Apr 5 2006.
- 530 The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *J Reprod Med.* May 1992;37(5):383-386.
- 531 Thomas C. Histopathologie kompakt. Kursbuch der Allgemeinen und Speziellen Histopathologie. Schaffauer Stuttgart 2004, Seiten 116ff.
- 532 Thomas M, Banks L. Human papillomavirus (HPV) E6 interactions with Bak are conserved amongst E6 proteins from high and low risk HPV types. *J Gen Virol.* Jun 1999;80 (Pt 6):1513-1517.
- 533 Tritz DM, Weeks JA, Spires SE, et al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. *Am J Clin Pathol.* May 1995;103(5):594-597.
- 534 Trottier H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Jul 2006;15(7):1274-1280.
- 535 van den Brule AJ, Walboomers JM, Du Maine M, Kenemans P, Meijer CJ. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* May 30 1991;48(3):404-408.
- 536 van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol.* Jul 15 2002;156(2):158-164.
- 537 van Duin M, Snijders PJ, Schrijnemakers HF, et al. Human papillomavirus 16 load in normal and abnormal cervical scrapes: an indicator of CIN II/III and viral clearance. *Int J Cancer.* Apr 1 2002;98(4):590-595.
- 538 van Ham MA, van Hamont D, Bekkers RL, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. High-risk HPV presence in cervical specimens after a large loop excision of the cervical transformation zone: significance of newly detected hr-HPV genotypes. *J Med Virol.* Mar 2007;79(3):314-319.
- 539 Vassilakos P, Griffin S, Megevand E, Campana A. CytoRich liquid-based cervical cytologic test. Screening results in a routine cytopathology service. *Acta Cytol.* Jan-Feb 1998;42(1):198-202.
- 540 Vassilakos P, Schwartz D, de Marval F, et al. Biopsy-based comparison of liquid-based, thin-layer preparations to conventional Pap smears. *J Reprod Med.* Jan 2000;45(1):11-16.
- 541 Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment. *J Med Virol.* Aug 2008;80(8):1434-1440.
- 542 Videlefsky A, Grossl N, Denniston M, Sehgal R, Lane JM, Goodenough G. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated? *J Am Board Fam Pract.* Jul-Aug 2000;13(4):233-238.
- 543 Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* Feb 9 1998;75(4):536-545.
- 544 Wagner D. Zur Frage einer prospektiven Diagnostik bei Vor- und Frühstadien des Kollumkarzinoms. Bericht über die Tagung der Deutschen Gesellschaft für angewandte Zytologie. Müller, München 1964, Seite 223.
- 545 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* Sep 1999;189(1):12-19.
- 546 Walker J, Bloss JD, Liao SY, Berman M, Bergen S, Wilczynski SP. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol.* Nov 1989;74(5):781-785.

- 547 Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol.* Aug 2006;195(2):341-348.
- 548 Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Jr., Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer.* Mar 1 2004;100(5):1035-1044.
- 549 Weintraub J, Morabia A. Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. *Diagn Cytopathol.* Jan 2000;22(1):52-59.
- 550 Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV Infektion des weiblichen Genitale. *Eur J Infect Immunol Dis Obstet Gynecol.* 2001;Suppl. 1:1-12.
- 551 Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranarayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J. Epithelial Tumors of the Uterine Cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds), *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press. 2003:259-279.
- 552 Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Eschenbach D, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Evaluation of a nuclear score for p16INK4a-stained cervical squamous cells in liquid-based cytology samples. *Cancer.* Dec 25 2005;105(6):461-467.
- 553 Wheelock JB, Kaminski PF. Value of repeat cytology at the time of colposcopy for the evaluation of cervical intraepithelial neoplasia on Papanicolaou smears. *J Reprod Med.* Oct 1989;34(10):815-817.
- 554 Wied GL. An international agreement on histological terminology of lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 1962;6:235.
- 555 Wiener JJ, Sweetnam PM, Jones JM. Long term follow up of women after hysterectomy with a history of pre-invasive cancer of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol.* Nov 1992;99(11):907-910.
- 556 Willett GD, Kurman RJ, Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT. Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. Emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8(1):18-25.
- 557 Williams AR. Liquid-based cytology and conventional smears compared over two 12-month periods. *Cytopathology.* Apr 2006;17(2):82-85.
- 558 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* Jun 22 2006;354(25):2645-2654.
- 559 Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* Mar 1 2005;191(5):731-738.
- 560 Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* Feb 1 2003;157(3):218-226.
- 561 Winter R, Pickel H, Kapp K. Präneoplasien und Neoplasien der Cervix uteri. In: Bender HG (Hrsg). *Klinik der Frauenheilkunde. Bd. 11. Spezielle gynäkologische Onkologie.* 4. Auflage. ed. Urban & Fischer München-Jena 2001, Seiten 101-138.
- 562 Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* Jun 9 2001;357(9271):1831-1836.
- 563 Working Party of the Royal College of Pathologists. Achievable standards, benchmarks for reporting, criteria for evaluating cervical pathology. *Cytopathol.* 1995;6:301-303.
- 564 World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice.* Geneva, Switzerland: WHO. 2006.

- 565 Wright TC, Ferenczy AF, Kurmann RJ. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurmann RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th Ed. New York: Springer-Verlag, 2002:253-354.
- 566 Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Low Genit Tract Dis.* Apr 2002;6(2):127-143.
- 567 Wright TC, Jr., Lorincz A, Ferris DG, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol.* May 1998;178(5):962-966.
- 568 Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 2007;197(4):346-355.
- 569 Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* Oct 2007;11(4):223-239.
- 570 Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* Feb 2004;103(2):304-309.
- 571 Wright TC, Jr., Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med.* Feb 6 2003;348(6):489-490.
- 572 Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol.* Feb 1995;85(2):202-210.
- 573 Xi LF, Demers GW, Koutsky LA, et al. Analysis of human papillomavirus type 16 variants indicates establishment of persistent infection. *J Infect Dis.* Sep 1995;172(3):747-755.
- 574 Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker CC, Schlegel R, Howley PM. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol.* Jun 1985;119(3):361-366.
- 575 Yeoh GP, Chan KW, Lauder I, Lam MB. Evaluation of the ThinPrep Papanicolaou test in clinical practice: 6-month study of 16,541 cases with histological correlation in 220 cases. *Hong Kong Med J.* Sep 1999;5(3):233-239.
- 576 Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, et al. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet.* Jun 24 2000;355(9222):2194-2198.
- 577 Young NA, Naryshkin S, Bowman RL. Value of repeat cervical smears at the time of colposcopic biopsy. *Diagn Cytopathol.* Dec 1993;9(6):646-649.
- 578 Zaitoun AM, McKee G, Coppen MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol.* Mar 2000;53(3):191-196.
- 579 Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, Iossa A, Paci E, Sasieni P. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer.* May 4 2004;90(9):1784-1786.
- 580 Zhao C, Elishaev E, Yuan KH, Yu J, Marshall Austin R. Very low Human Papillomavirus DNA prevalence in mature women with negative computer-imaged liquid-based Pap tests. *Cancer.* Oct 25 2007;111(5):292-297.
- 581 Zhu J, Norman I, Elfgren K, et al. A comparison of liquid-based cytology and Pap smear as a screening method for cervical cancer. *Oncol Rep.* Jul 2007;18(1):157-160.
- 582 Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* Jul 2004;59(7):543-553.
- 583 Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, deSchipper FA, Meijer CJ. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol.* 2001;195:300-306.

- 584 Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer*. Aug 3 2001;85(3):398-404.
- 585 Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians*. Nov-Dec 1999;111(6):581-587.
- 586 Zur Hausen H. Papillomavirusinfektionen als Ursache des Gebärmutterhalskrebses. *Dtsch. Ärztebl*. 1994;22:C1250.
- 587 Haller U, Fink D, Maag HC et al. EGONE, EVEscripts Gynaecology.
- 588 Guidelines der SGGG 04/2004.
- 589 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) und Kolposkopie (AGC) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG).
- 590 Jordan et al (256). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening.
- 591 Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Stand der letzten Aktualisierung 01/2008.
- 592 AG-CPC. Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie & Kolposkopie, eine Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Stand 07/2008.

X VERDANKUNG

Herrn Prof. Dr. med. D. Fink danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, Herrn Prof. Dr. med. J. Kunz für die Betreuung, die fachliche Anleitung und die Beurteilung und Korrektur des Manuskriptes.

Bei Herrn Dr. med. F. Bannwart und Frau Dr. med. S. Kilgus, Institut für Pathologie medica Zürich, sowie bei Frau Dr. med. R. Caduff, Institut für Pathologie USZ, möchte ich mich herzlich bedanken für die Aufarbeitung und die Beurteilung der zytologischen und histologischen Präparate und die HPV-Bestimmungen. Ein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. F. Bannwart für die aufwändigen Bilddokumentationen und für seine wertvolle Hilfe in der Beantwortung einer grossen Anzahl fachlicher Fragen.

Ein weiterer Dank geht an meinen Schwager Dr. med. Guido Bucklar für die Unterstützung bei der statistischen Erfassung der Daten, an meinen Bruder lic. iur. Christian Kunz für die Hilfe bei den graphischen Darstellungen und der Formatierung des Manuskriptes, sowie an meine Mutter Dr. med. Barbara Kunz für das Korrekturlesen.

XI LEBENSLAUF

Name	Corinna Daniela Kunz	
Geboren	am 23. Juni 1987 in Zürich	
Bürgerort	Zürich ZH	
Schulen	1993-1999	Primarschule (Schulhaus Langmatt, Zürich-Witikon)
	1999-2005	Gymnasium (Kantonsschule Hohe Promenade, Zürich)
Matura	2005	Altsprachliches Profil (Latein) Schwerpunktfach Englisch Ergänzungsfach Biologie (Kantonsschule Hohe Promenade, Zürich)
Studium	2006-2012	Studium der Humanmedizin (Universität Zürich)
	23. Oktober 2012	Staatsexamen Humanmedizin (Universität Zürich)